



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

# Diferencias de género en el desarrollo de sintomatología psicótica, depresiva y ansiosa asociada al consumo de cannabis

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

D<sup>a</sup> LAURA PRIETO ARENAS

Tutor:

D. Ignacio Díaz Fernández-Alonso

Valencia, a 10 de mayo de 2021



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor, D. Ignacio Díaz, sus orientaciones a lo largo del desarrollo del trabajo, así como su constante disponibilidad, aún en días festivos.

Quiero también agradecer a mi familia, su apoyo y su paciencia durante toda mi vida, en especial durante estos últimos seis duros años. Así como, a mi pareja, por compartir no solo los buenos sino también los malos momentos, acompañándome y animándome a seguir en los peores.

Pero este trabajo se lo dedico en especial al mejor amigo que he podido tener, el que siempre ha estado conmigo transmitiéndome su alegría y cariño incondicional, que me ha dado una vida de recuerdos, sin reproches por aquellos momentos que no pudimos compartir. Gracias por habérmelo dado todo sin esperar nada a cambio.

## ABREVIATURAS

**2-AG:** 2-araquidonil glicerol o

**Add Health:** National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health

**BPRS:** Brief Psychiatric Rating Scale

**CAARMS:** Comprehensive assessment of at-risk mental state

**CAST:** Cannabis Abuse Screening Test

**CB:** Cannabinoide

**CBD:** Cannabidiol

**CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades

**DISCOVER:** Determinants of Suicidal Behavior Conventional and Emergent Risk

**DSM-5:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5

**GAF:** Global Assessment Functioning Scale

**GENOA:** Genetics of Opioid Addiction

**HADS:** Hospital Anxiety and Depression Scale

**HAM-D:** Hamilton Depression Rating Scale

**MINI:** Mini International Neuropsychiatric Interview

**NESARC:** National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related

**NSDUH:** National Survey on Drug Use and Health

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale

**PD:** Patología Dual

**PEP:** Primer Episodio de psicosis

**SHIP:** The Survey of High Impact Psychosis

**TCC:** Trastorno por Consumo de Cannabis

**TCS:** Trastorno por Consumo de Sustancias

**THC:** delta-9-THC ( $\Delta$ 9-THC)

# ÍNDICE

1. Resumen.....	8
1.1. Palabras Clave .....	8
2. Abstract.....	9
2.1. Keywords.....	9
3. Introducción .....	10
3.1. Cannabis .....	11
3.1.1. Epidemiología.....	11
3.1.2. Mecanismo de acción: el sistema endocannabinoide.....	14
3.1.3. Efectos fisiológicos y conductuales .....	17
3.1.4. Trastorno por consumo de cannabis .....	20
3.2. Patología dual.....	22
3.3. Diferencias de género en los trastornos psiquiátricos .....	25
4. Justificación .....	28
5. Hipótesis .....	29
6. Objetivos.....	29
6.1. Objetivo principal .....	29
6.2. Objetivos secundarios .....	29
7. Materiales y métodos.....	30
8. Resultados .....	33
9. Discusión .....	51
10. Conclusiones .....	57
11. Bibliografía.....	58
12. Anexos.....	70

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Perfil de consumo de cannabis .....	12
Figura 2: CAST (Cannabis Abuse Screening Test) .....	13
Figura 3: Resumen de los cambios neuroquímicos y las estructuras donde se producen asociados con el consumo agudo de cannabis, el Trastorno por Consumo de Cannabis y la abstinencia.....	22
Figura 4: Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.....	31
Figura 5: Distribución del tipo de estudios seleccionados para los resultados .....	33
Figura 6: Número de estudios según síntomas psiquiátricos evaluados.....	33
Figura 7: Número de artículos clasificados según la edad de la muestra .....	34
Figura 8: Número de artículos clasificados según el tipo de población .....	34
Figura 9: Número de artículos clasificados según el perfil de la muestra.....	35
Figura 10: Número de trabajos que evalúan diferencias de género en la relación entre el consumo de cannabis y sintomatología psiquiátrica .....	35

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos .....	36
TABLA 2: Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas depresivos.....	43
TABLA 3: Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas ansiosos.....	48

# 1. Resumen

Son conocidas las diferencias de género en los trastornos psiquiátricos y en el consumo de drogas. El cannabis es la droga ilegal más consumida en los jóvenes. En los últimos años se está relacionando su consumo con el desarrollo de patología psiquiátrica; sin embargo, pocos estudios han incorporado aún la perspectiva de género. El objetivo del presente trabajo es evidenciar la existencia de diferencias de sexo en el desarrollo de síntomas psicóticos, depresivos y ansiosos asociados al consumo de cannabis. Consideramos que se observarán estas diferencias en la asociación entre el cannabis y dicha sintomatología. Se realiza una revisión sistemática en las principales bases de datos sobre estudios clínicos relacionados con nuestro objetivo, identificándose 36 artículos. Los resultados revelan la existencia de diferencias de género en la asociación entre el cannabis y la aparición de sintomatología psicótica, depresiva y ansiosa. El consumo de cannabis constituye un mayor factor de riesgo para el desarrollo de síntomas psicóticos en las mujeres que en los hombres, disminuyendo la edad de inicio de la psicosis más en ellas. Un consumo frecuente de cannabis supone un factor predictivo de síntomas depresivos en ambos sexos, aunque más significativamente en las mujeres. Sin embargo, los hombres adultos muestran mayor probabilidad de intentos de suicidio con un consumo diario. Las mujeres consumidoras presentan mayores niveles de ansiedad y trastornos relacionados en comparación con los hombres. Resulta necesario profundizar en este tema y abordar las diferencias de género para una prevención y un tratamiento más individualizado y eficaz.

## 1.1. Palabras Clave

Cannabis; Diferencias de género; Trastornos Psicóticos; Depresión; Ansiedad; Hombres; Mujeres; Humanos.

## 2. Abstract

Gender differences in psychiatric disorders and drug use are well known. Cannabis is the most widely used illegal drug among young people. In recent years, its use has been related to the development of psychiatric pathology; however, few studies have incorporated the gender perspective yet. The objective of this work is to demonstrate the existence of gender differences in the development of psychotic, depressive and anxious symptoms associated with cannabis use. We consider that these differences will be observed in the association between cannabis use and said symptoms. A systematic review is performed in the main databases on clinical studies related to our objective, identifying 36 articles. The results reveal the existence of gender differences in the association between cannabis and the appearance of psychotic, depressive and anxious symptoms. Cannabis use constitutes a greater risk factor for the development of psychotic symptoms for women than for men, where the age of psychosis onset is especially reduced for women. Frequent cannabis use is a predictive factor for depressive symptoms in both sexes, although more significantly in women. On the other hand, adult men show a higher probability of suicide attempts with daily use. Female users have higher levels of anxiety and related disorders compared to men. It is necessary to delve deeper into this issue and address gender differences for more individualized and effective treatment and prevention strategies.

### 2.1. Keywords

Cannabis; Gender Differences; Psychotic Disorders; Depression; Anxiety; Male; Female; Humans.



### 3. Introducción

Hombres y mujeres difieren en la prevalencia y manifestación de muchos trastornos psiquiátricos (1). En la actualidad, está bien constatada la mayor prevalencia de psicosis en los varones (2), mientras que las mujeres manifiestan en mayor medida los trastornos depresivos y de ansiedad (3,4). De igual manera, hay muchas diferencias entre hombres y mujeres en los trastornos adictivos (5).

Durante mucho tiempo, el hombre ha sido el centro de la investigación sobre el consumo de drogas, ya que eran ellos los que manifestaban una mayor prevalencia en su consumo. Sin embargo, este hecho difiere de la realidad actual. Las últimas estadísticas muestran que las mujeres se están equiparando a los hombres en el consumo de drogas, sobre todo en la población más joven (6). A grandes rasgos, se observa que las mujeres presentan una mayor prevalencia en el consumo de las drogas legales como el tabaco y el alcohol, así como en el consumo de hipnosedantes con o sin receta. Por el contrario, los varones siguen siendo mayores consumidores de las drogas de carácter ilegal como el cannabis, los psicoestimulantes, los alucinógenos y los opiáceos. Aunque la mujer no alcanza al hombre en el consumo del cannabis, sí se puede observar un incremento en el último informe del Plan Nacional de Drogas con respecto a las estadísticas de años anteriores (6).

El cannabis es la droga ilegal más consumida en los últimos años, observándose una tendencia ascendente principalmente entre los jóvenes. La legalización de esta droga en algunos países, así como el desarrollo de su uso terapéutico, ha provocado que se haya infravalorado las posibles consecuencias de su uso recreativo. Sin embargo, numerosas revisiones destacan la relación del consumo de cannabis con el desarrollo de trastornos psiquiátricos como la psicosis, los trastornos afectivos y de ansiedad (7–10).

Es conocida que la comorbilidad de un trastorno adictivo con otro trastorno psiquiátrico provoca un peor pronóstico y mayor dificultad en el tratamiento (11). Este hecho ha provocado en los últimos años el desarrollo de la investigación en el campo de la Patología Dual (PD). Podemos definir PD como la coexistencia en un

mismo individuo de un Trastorno por Consumo de Sustancias (TCS) y un Trastorno Mental en un periodo concreto de tiempo (12). Se está evidenciando un mayor desarrollo de la PD en las mujeres, sin embargo, estas acuden en menor medida a los centros especializados en busca de ayuda y presentan un menor apoyo social, lo que conlleva que muestren una menor adherencia al tratamiento.

Aunque se sabe que la prevalencia de algunos trastornos es más alta en hombres que en mujeres y viceversa, todavía queda establecer el porqué de estas diferencias de género y sexo; de ahí la importancia de comprobar dichas diferencias. Ya en los inicios del siglo XXI, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recalcó en su informe anual la necesidad de tener en cuenta las diferencias de género y sexo en la investigación de la Salud Mental con el objetivo de poder desarrollar una prevención y tratamientos adecuados y eficaces tanto para hombres como para mujeres (13).

### **3.1. Cannabis**

El cannabis es una droga natural que la especie humana consume desde hace más de 4000 años con fines medicinales, industriales y rituales (14). Son más de 400 compuestos químicos los que podemos encontrar en el cannabis, de los cuales al menos 144 son cannabinoides. De entre los compuestos cannabinoides destacamos el delta-9-THC ( $\Delta^9$ -THC o THC), el principal componente psicoactivo del cannabis, y el cannabidiol (15).

Actualmente, el mercado de cannabis está cambiando, encontrando niveles cada vez mayores de THC, con una potencia media de entre el 9-12% en el cannabis en formato hierba y de entre 13-24% en la resina (16,17).

#### **3.1.1. Epidemiología**

La sustancia psicoactiva ilegal más consumida en los últimos años es el cannabis, observándose una tendencia ascendente principalmente entre los más jóvenes. Se estima que un 27.2% de la población europea entre 15-64 años la han consumido alguna vez en su vida (16); siendo la droga más consumida a nivel mundial en el 2018 (18). Es una droga preferentemente utilizada por los jóvenes.

Alrededor de un 15% de jóvenes europeos, entre 15-34 años, la han consumido en el último año y esta prevalencia se incrementa al 19% cuando la franja de edad se reduce a los menores de 25 años (16).

España presenta unos niveles de prevalencia muy elevados en su consumo con respecto a otros países del entorno de la Unión Europea (19), muy especialmente entre adolescentes y adultos de hasta mediana edad, donde se concentra en gran medida el consumo de las drogas en general (jóvenes/adultos de 15 a 34 años) (6). Además, el cannabis es la droga con mayor disponibilidad percibida, ya que el 63,3% de la población española cree que le sería fácil conseguirla en un margen de 24 horas (6).

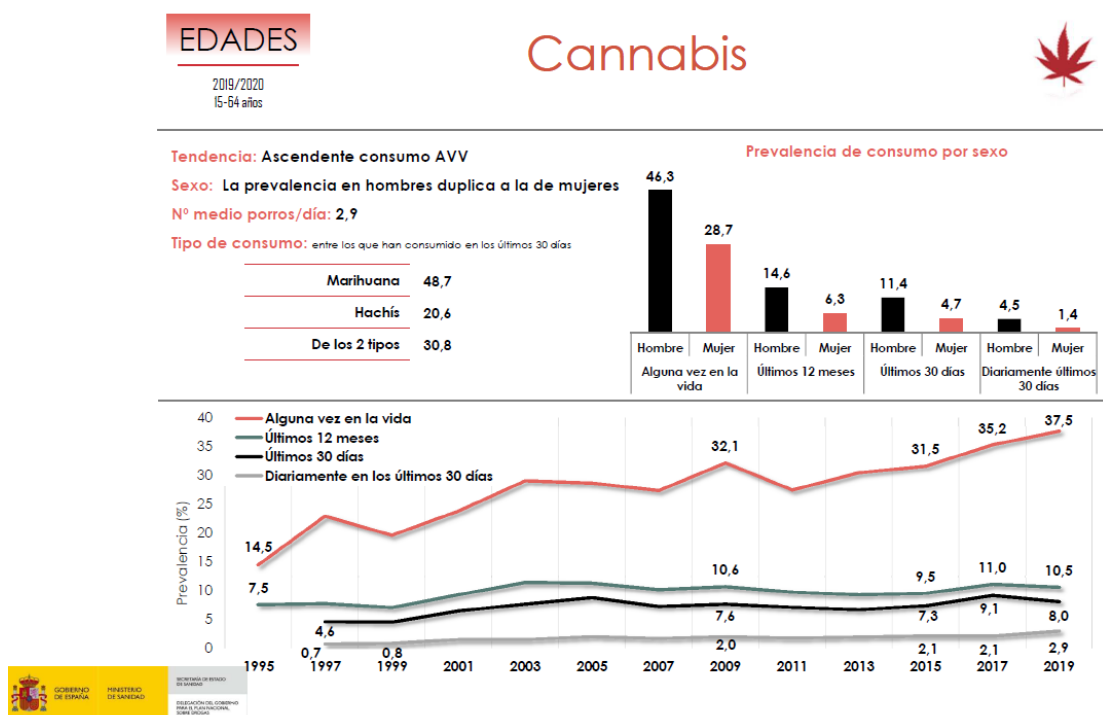


Figura 1: Perfil de consumo de cannabis de 1995-2019 (20)

Según el último informe EDADES 2019/2020, en España el consumo diario en los últimos 30 días de la población encuestada (15-64 años) es del 2,9%, informando de un consumo esporádico en los últimos 30 días un 8%, un 10,5% en los últimos 12 meses y un 37,5% alguna vez en la vida (20). En todos los casos, las cifras han ascendido con respecto a años anteriores; y, aunque la edad media de

inicio en el consumo de cannabis se mantiene estable desde el año 2000, es inferior a los 15 años (6).

La mayoría de los jóvenes españoles de entre 15 y 18 años que refieren haber consumido cannabis en el último mes, afirman que han fumado principalmente marihuana (43,8%). Esta forma de consumo es más común entre las chicas y entre los más jóvenes. Por otro lado, el 37,0% señalan que han consumido tanto marihuana como hachís. El consumo conjunto de cannabis y hachís se encuentra más extendido entre los chicos y entre los consumidores de más de 15 años (6).

En España, en 2019, el 1,9% de la población comprendida entre los 15-64 años hizo un consumo problemático de cannabis (puntuar 4 o más en la encuesta CAST, *Cannabis Abuse Screening Test*) (20), elevándose al 15,9% entre los consumidores habituales (6). El perfil del consumidor de riesgo en esta población se identifica con un varón, de aproximadamente 34 años, soltero, con estudios secundarios y trabajo. Sin embargo, dicho consumo de riesgo es mayor en menores de 34 años, ya que en los menores de entre 14 y 18 años el porcentaje asciende al 2,3% (6). En esta población, el perfil del consumidor de riesgo es de un varón de 16 años, con calificaciones entre bien y aprobado, con absentismo escolar, situación financiera familiar media y consumo de drogas legales en los últimos 30 días (6).

#### CAST. Cannabis Abuse Screening Test.

Pregunta	Opciones de respuesta
1. ¿Ha fumado cannabis antes del mediodía?	Nunca Raramente De vez en cuando Bastante a menudo Muy a menudo
2. ¿Ha fumado cannabis estando solo/a?	
3. ¿Ha tenido problemas de memoria al fumar cannabis?	
4. ¿Le han dicho los amigos o miembros de tu familia que debería reducir el consumo de cannabis?	
5. ¿Ha intentado reducir o dejar de consumir cannabis sin conseguirlo?	
6. ¿Ha tenido problemas debido a su consumo de cannabis (disputa, pelea, accidente, mal resultado escolar, bajo rendimiento laboral)? ¿Cuáles?	

Figura 2: CAST (*Cannabis Abuse Screening Test*) (6)

Los consumidores problemáticos de cannabis presentan más frecuentemente que la población general relaciones sexuales de riesgo, accidentes de tráfico, problemas familiares, económicos, psicológicos, laborales, con la policía y con amigos, entre otros. Además, la prevalencia de borracheras y *binge drinking* entre los consumidores problemáticos de cannabis es muy superior a la de la población general, así como el policonsumo de 3 o más drogas que asciende a más de un 90% en dicha población. Todo ello, ha hecho que entre los indicadores que miden la magnitud de las consecuencias sanitarias asociadas al consumo, el cannabis haya incrementado su presencia en el total de admisiones a tratamiento por sustancias psicoactivas en España (6).

Con respecto al número de admisiones a tratamiento, en España el cannabis ocupa el segundo puesto con un 28,1%, solo precedido por la cocaína (6), siendo el 32% en la Unión Europea (16). También es importante resaltar que de todos los menores de 18 años que se han tratado por consumo de drogas ilegales en 2018 en España, el 96,8% lo han hecho por problemas asociados al consumo de cannabis (6).

Asimismo, la presencia del cannabis ha seguido aumentando en España en las urgencias hospitalarias relacionadas con el consumo no médico de drogas y en los análisis toxicológicos de los fallecidos por reacción aguda a sustancias psicoactivas. En 2018, el cannabis se detectó en el 24,8% de los fallecidos por reacción aguda a drogas, el valor más alto registrado de la serie histórica (6). Como suele aparecer en combinación con otras sustancias como hipnosedantes, opioides, cocaína o alcohol, no podemos comprobar cómo ha contribuido a la muerte del sujeto. Así, el abuso de cannabis, por sí solo, no parece producir sobredosis como otras drogas, pero sí conlleva una carga psiquiátrica significativa (15).

### **3.1.2. Mecanismo de acción: el sistema endocannabinoide**

Cannabis es el nombre genérico que se utiliza para referirse a unas sustancias psicoactivas obtenidas de la planta femenina *Cannabis sativa* conocidas como cannabinoides (21). Un cannabinoide es un compuesto orgánico que pertenece al grupo de los terpenofenoles, y que puede activar los receptores

cannabinoides del organismo humano, es decir, un agonista cannabinoide. Podemos distinguir tres tipos generales de cannabinoides, los cannabinoides herbarios o fitocannabinoides, sintetizados naturalmente a partir de la planta de cannabis; los cannabinoides endógenos, producidos por el cuerpo humano que constituyen el sistema endocannabinoide; y los cannabinoides sintéticos, unos compuestos similares generados en el laboratorio (22).

El tetrahidrocannabinol o delta-9-tetrahidrocannabinol (THC ó  $\Delta^9$ -THC) es el cannabinoide de efecto más conocido y el principal componente psicoactivo del cannabis. Otros cannabinoides presentes en la planta *Cannabis sativa* con una menor potencia psicoactiva son el cannabinal y el delta-8-tetrahidrocannabinol. Por otro lado, el cannabidiol (CBD) es un cannabinoide presente en la planta que actualmente no se considera que sea psicoactivo (21). En general, los cannabinoides ejercen su acción psicoactiva uniéndose a los receptores cannabinoides cerebrales, es decir, son agonistas del sistema endocannabinoide.

La estructura química del THC se descubrió en 1964, pero no fue hasta el 1988 cuando se identificó el primer receptor cerebral específico donde actúan los cannabinoides, el llamado receptor cannabinoide CB1 (23). De manera similar a lo que ocurrió con los opiáceos endógenos, se conoció que el cerebro produce sustancias químicas con una estructura similar al THC investigando el mecanismo de acción del cannabis. Por ello, dicho sistema de neurotransmisión fue llamado endocannabinoide.

El sistema endocannabinoide se compone de ligandos o neurotransmisores, los endocannabinoides (la anandamida y el 2-araquidonil glicerol), de receptores específicos (CB1 y CB2) y de procesos de finalización de la señal biológica como los transportadores encargados de la recaptación del neurotransmisor y las enzimas encargadas de su degradación (23).

Los cannabinoides endógenos son pequeñas moléculas lipídicas no restringidas al sistema nervioso central, ya que se ha detectado en todo el cuerpo. Además, en el sistema nervioso central, la producción de endocannabinoides no se restringe a las neuronas, sino que también son producidos en las células gliales (24). El endocannabinoide o cannabinoide endógeno más conocido es la

anandamida identificada en 1992. Actúa principalmente a nivel cerebral sobre receptores presinápticos regulando la liberación de otros neurotransmisores como el GABA, el glutamato o la acetilcolina, en diferentes áreas cerebrales como el hipocampo, el cerebelo o el tálamo. La anandamida tiene muchas acciones como estimular el hambre, o disminuir la actividad motora, la temperatura corporal y la sensibilidad al dolor. También actúa fuera del sistema nervioso central en órganos como el bazo, donde regula el sistema inmunitario. El THC simula la acción de la anandamida, pero con una mayor intensidad y duración (24).

El 2-araquidonil glicerol o 2-AG, es otro endocannabinoide identificado solo tres años después, en 1995. Actúa también regulando la liberación del neurotransmisor en neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas, siendo mucho más abundante que la anandamida en el sistema nervioso central, por lo que se considera el principal neurotransmisor del sistema endocannabinoide. Existen otros endocannabinoides como son la virodamina, el araquidonil-glicerol-eter, el N-araquidonil-dopamina o la oleamida entre otros (24).

Se conocen bien dos tipos de receptores cannabinoides, el CB1 y el CB2, receptores metabotrópicos acoplados a la proteína G. Sin embargo, se están describiendo nuevas familias de receptores a los que pueden unirse los endocannabinoides (23,24). El receptor CB1 es el más abundante y ampliamente distribuido en el sistema nervioso central, tanto en neuronas como en la glía. Sin embargo, aunque el receptor CB2 inicialmente se pensó que se encontraba exclusivamente a nivel periférico, principalmente en el sistema inmunitario, hoy se sabe que está ampliamente expresado en la microglía, los astrocitos, los oligodendrocitos y otras células cerebrales, incluidas las neuronas. Por tanto, ambos receptores cannabinoides de estructura muy compleja se encuentran presentes en muchas estructuras del sistema nervioso, tanto central como periférico, y se encuentran vinculados con otros muchos sistemas de neurotransmisión. Además, hay evidencia de receptores CB1 mitocondriales implicados en la regulación de procesos metabólicos y de la memoria (24). Actualmente, se ha identificado la presencia de cannabinoides peptídicos derivados de la hemoglobina en el cerebro y en otros órganos del cuerpo, sugiriendo que son los nuevos ligandos de los receptores CB endógenos. Estos endocannabinoides



peptídicos no sólo coexisten con los endocannabinoides lipídicos, sino que interactúan con ellos. Su naturaleza peptídica, es decir, como moléculas hidrófilas, proporcionan nuevas propiedades biológicas a la señal cannabinoide (23,24).

En resumen, hasta el momento, la principal función fisiológica de los endocannabinoides a nivel cerebral consiste en la regulación de la liberación de neurotransmisores, aunque también intervienen de manera primordial en procesos de plasticidad sináptica. Tanto la anandamida como el 2-AG son producidos y liberados por las neuronas postsinápticas en la sinapsis, actuando como mensajeros retrógrados sobre los receptores presinápticos. Sin embargo, la anandamida también puede ser sintetizada a nivel presináptico, mediando una forma postsináptica de plasticidad sináptica a través de los receptores AMPA en estructuras como el núcleo Accumbens y el hipocampo (24).

Hoy se sabe que el sistema endocannabinoide tiene muchas acciones, modulando muchos sistemas además del nervioso, como el cardiovascular, el inmune y el endocrino; así, está implicado en importantes procesos fisiológicos y psicológicos, entre los que destacan el aprendizaje y la memoria, la motivación, el control emocional, la toma de decisiones, la regulación de los movimientos voluntarios y aprendidos, el control motor y la coordinación espacial, el refuerzo, la ansiedad y el estrés, el control del ciclo sueño/vigilia, el miedo, la nocicepción, la conducta alimenticia, así como el desarrollo neural, el metabolismo energético y procesos de plasticidad sináptica (14,23,24).

### **3.1.3. Efectos fisiológicos y conductuales**

#### **3.1.3.1. *Efectos agudos***

El consumo de cannabis no se ha relacionado con un riesgo directo de mortalidad por sobredosis (14,15); sin embargo, ese hecho no implica que no tenga consecuencias negativas. El consumo agudo de cannabinoides induce cambios en la neuroquímica cerebral como son mayor liberación de dopamina, reducción de la transmisión glutamatérgica, liberación de opiáceos endógenos e inhibición de la secreción de acetilcolina (21). Estos cambios bioquímicos cerebrales son responsables de los efectos agudos del cannabis, los cuales se pueden dividir en



fisiológicos, psicológicos o conductuales y cognitivos (17,25). Muchos son los efectos fisiológicos que produce, entre los que podemos destacar aumento del apetito, antiemesis, sequedad de boca, analgesia, somnolencia, sedación, mareo, disminución de la presión intraocular, enrojecimiento de ojos, hipotermia, así como efectos neuroendocrinos entre los que podemos resaltar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal o la disminución de la hormona del crecimiento, la gonadotropina y la prolactina. También provoca efectos a nivel cardiovascular, como el aumento de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la presión arterial, y a nivel motor, ataxia, catalepsia e inmovilidad. Además, cuando se fuma, la que supone la principal vía de consumo, provoca inflamación de las vías respiratorias de forma similar al efecto del tabaco (21).

Entre los efectos psicológicos, podemos destacar la relajación, el bienestar o la euforia, principales efectos buscados en su consumo recreativo; aunque también puede provocar reacciones de estrés y ansiedad sobre todo a dosis altas. Respecto a los conductuales, destacan las alteraciones perceptivas y el deterioro del rendimiento psicomotor (14,21,25).

Por último, a nivel cognitivo el cannabis produce un claro empeoramiento atencional, dificultades en la concentración y en los procesos inhibitorios, alteraciones del juicio y de la memoria de trabajo, así como de la memoria a corto plazo principalmente de tipo verbal (17,21,25).

En general, podemos separar los efectos agudos de los cannabinoides en positivos y negativos. Dentro de los positivos resaltamos la euforia, la relajación y la intensificación sensorial. Mientras que los efectos adversos o negativos incluyen la ansiedad, la paranoia, el deterioro del rendimiento psicomotor y las disfunciones cognitivas (17,25). El incremento de las concentraciones de THC en el cannabis consumido, están provocando un aumento en el número de urgencias derivadas de su consumo agudo principalmente por ataques de pánico (14).

#### 3.1.3.2. *Efectos crónicos: alteraciones neuroquímicas y anatómicas*

Es bien conocido que el consumo repetido de una sustancia psicoactiva provoca cambios adaptativos en el sistema nervioso central, lo cual conlleva que

los efectos de la droga tras un consumo crónico puedan ser diferentes de los agudos. Así, los consumidores habituales de cannabis presentan alteraciones cerebrales, principalmente en las regiones con mayor presencia de receptores CB1 como son las áreas prefrontales y límbicas. Es por ello, que el consumo continuado de cannabinoides produce efectos a veces opuestos que los que provoca su consumo agudo (21). Dichos cambios pueden ser más o menos duraderos en función del momento en el ciclo vital en el que se produzca dicho consumo. Así, la exposición a una droga durante un periodo crítico del desarrollo cerebral, como son la gestación, la infancia o la adolescencia, tendrá consecuencias más graves y duraderas en la neuroquímica y anatomía cerebral (26).

El sistema endocannabinoide aparece en etapas tempranas del desarrollo fetal y está implicado en procesos de desarrollo y establecimiento de sinapsis, así como en la neurogénesis y diferenciación neuronal. Dichos procesos continúan durante la adolescencia facilitando el neurodesarrollo gracias a su implicación en la neuroplasticidad y la función sináptica (27). Además, se relaciona con la regulación de otros sistemas de neurotransmisión como el glutamatérgico, dopaminérgico o serotoninérgico, por lo que todos estos sistemas también se ven afectados por el consumo crónico de cannabis (15,27). Es por ello, que se han encontrado diferencias cerebrales por la exposición prenatal y por el uso crónico de cannabis en comparación con los no consumidores (21,28). Destacan las alteraciones observadas en la actividad de diversas áreas del cerebro como el córtex prefrontal, el sistema mesolímbico, la amígdala, el cuerpo estriado y el eje hipotálamo-hipofisario (15,28); así como una reducción del hipocampo y de la densidad de la materia gris en diferentes regiones cerebrales relacionadas con el sistema límbico (21), estructuras que participan en las funciones ejecutivas, en la regulación emocional y en los sistemas de refuerzo (28,29).

Así, a nivel cognitivo, el consumo elevado de cannabis se relaciona con la afectación del aprendizaje no verbal y de la memoria episódica, no sólo a corto sino también a largo plazo (22). El control atencional y de impulsos también se ha visto perjudicado por el abuso de cannabis, aunque parece mejorar con la abstinencia (25,30). El deterioro de las funciones ejecutivas se relaciona en mayor medida con

una menor edad de inicio, menor tiempo de abstinencia, mayor cantidad de dosis y menor ratio THC:CBD (31).

A pesar de los múltiples efectos perjudiciales que provoca el consumo continuado de cannabis, algunos estudios han demostrado su utilidad en el tratamiento de pacientes paliativos (21). También algunos cannabinoides como, en concreto, el cannabidiol ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de algunas epilepsias infantiles (32), o incluso en el de algunos tipos de esquizofrenia (33). Sin embargo, un error común es confundir el uso terapéutico de ciertos cannabinoides como el cannabidiol, con el cannabis o el cannabis medicinal. Esta confusión se da a menudo en el discurso público y conduce a una posible trivialización del daño que el consumo de cannabis puede producir en los consumidores adolescentes, así como al refuerzo de la idea de que el consumo recreativo es una actividad inofensiva (34). De hecho, su consumo repetido se ha relacionado también con la aparición de trastornos psiquiátricos a largo plazo (31).

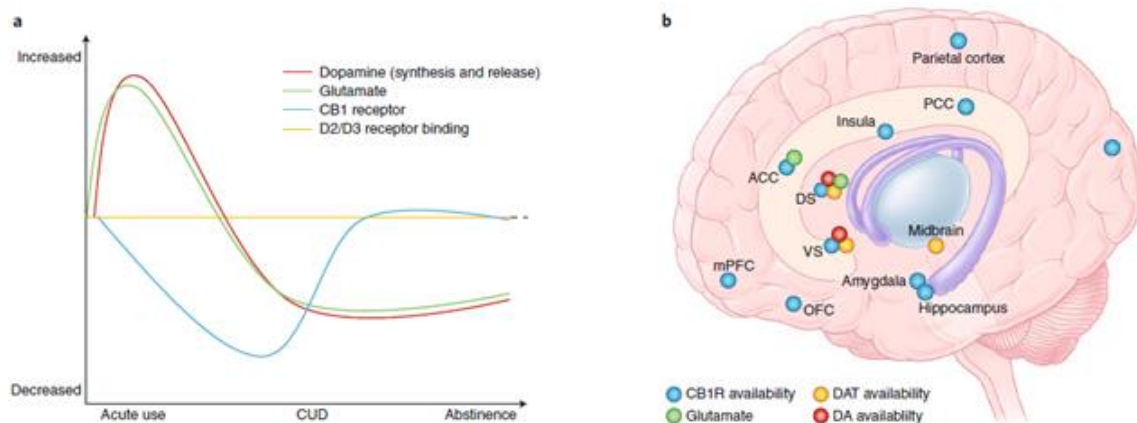
### **3.1.4. Trastorno por consumo de cannabis**

Durante muchos años se consideró que el cannabis no producía adicción. La adicción se define como aquella enfermedad crónica, con múltiples recaídas y que se caracteriza por la búsqueda activa de la droga y la compulsión en su consumo a pesar de las consecuencias nocivas. Se considera que es una enfermedad que presenta alteraciones del cerebro de forma duradera, tanto en su estructura como en su funcionamiento (35). Hoy en día, ya no hay dudas de que el consumo continuado de cannabis puede producir el desarrollo de un trastorno adictivo (9,14,17,29,31). Pese a ser un concepto aún utilizado por los profesionales, la quinta edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5) (36) no considera la palabra adicción como un término diagnóstico, sino que lo engloba en el llamado “Trastorno por Consumo de Sustancias”, que incluye desde un estado leve a uno grave de consumo. Concretamente el trastorno por consumo de cannabis (TCC) viene definido por el DSM-5 como “un patrón problemático de consumo de cannabis que provoca un deterioro o malestar clínicamente

significativo y que se manifiesta, al menos, por dos de los once criterios (ver Anexo 1) en un plazo de 12 meses” (36).

El factor que en mayor medida se ha relacionado con el desarrollo de TCC en consumidores de cannabis es la edad de inicio en el consumo, siendo la adolescencia tardía y la primera juventud, cuando el cerebro no ha alcanzado todavía la madurez total, épocas del desarrollo cerebral que han mostrado mayor vulnerabilidad en manifestar patología psiquiátrica (15). Sin embargo, otros factores como la frecuencia y severidad del uso de cannabis, el tiempo de consumo y los periodos de abstinencia, así como la presencia de trastornos comórbidos, el uso de otras sustancias, el sexo y la genética, influyen en la gravedad del TCC.

Estudios de neuroimagen han mostrado que los sujetos con TCC presentan una regulación a la baja de los receptores CB1 tras un corto abuso del cannabis. Estos cambios se observan principalmente en el neocórtex y en la corteza límbica, estructuras que regulan la cognición y las emociones, así como en el estriado ventral, involucrado en la motivación y el refuerzo (15,29). Otro sistema de neurotransmisión muy implicado en los procesos motivacionales y que se ve afectado en los consumidores habituales de cannabis es el dopaminérgico. Como cualquier otra droga que produce dependencia, el THC incrementa la liberación de dopamina en el estriado ventral tras su consumo agudo. Sin embargo, tras su consumo continuado se produce una reducción de la disponibilidad de dopamina (15,29), de forma similar a lo observado en otros trastornos por consumo de drogas (35), aunque no una disminución de los receptores dopaminérgicos D2/D3 (15), característica también de la adicción con otras drogas (35). De la misma manera, el sistema glutamatérgico, regulado por los receptores CB1 y muy implicado en la toma de decisiones, memoria y patologías como la esquizofrenia, se va a ver comprometido en los individuos con TCC (15,29). Los estudios con imágenes por resonancia magnética han revelado, a su vez, alteraciones estructurales consistentes con el abuso de THC en áreas cerebrales tan importantes como el córtex prefrontal, el hipocampo y la amígdala (15,29). Todos estos cambios cerebrales observados en el sujeto con TCC, podrían explicar el desarrollo de sintomatología psiquiátrica asociado al consumo de cannabis.



**Fig. 2 |** Overview of the dynamic patterns of the in vivo neurochemical-related alterations (based on PET, functional MRI, and proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) studies) associated with CUD. **a.** Line graphs indicate specific alterations during acute use as compared to neurobiological state in individuals with CUD, including during periods of abstinence. **b.** Dots indicate brain regions in which neurochemical marks reflective of CB1R, dopamine transporter (DAT) and dopamine (DA) synthesis have been detected in individuals with CUD. ACC, anterior cingulate cortex; DS, dorsal striatum; PCC, posterior cingulate cortex; VS, ventral striatum. Illustrator: Debbie Maizels/Springer Nature.

*Figura 3: Resumen de los cambios neuroquímicos (a) y las estructuras donde se producen (b) asociados con el consumo agudo de cannabis, el Trastorno por Consumo de Cannabis y la abstinencia (18)*

### 3.2. Patología dual: Patología psiquiátrica relacionada con el consumo de cannabis

Numerosos estudios han relacionado el uso de cannabis y patología psiquiátrica, principalmente con psicosis y esquizofrenia, aunque también con estado amotivacional, depresión, ansiedad, trastorno bipolar y trastornos de personalidad (10,14,15,21,22,37–42). Sin embargo, dada la complejidad para controlar variables en los estudios con humanos, como, por ejemplo, dosis o composición del cannabis y el consumo de otras drogas, es muy difícil establecer una causalidad entre los cannabinoides y los trastornos psiquiátricos. Por lo que aún se debate si los trastornos comórbidos son previos o consecuencia del consumo de cannabis (15,43). Así, a pesar de la fuerte evidencia, todavía no es comprendida la complejidad de esta asociación (10).

Es frecuente la coexistencia en un individuo de un trastorno adictivo y un trastorno mental en un periodo concreto de tiempo, lo que se denomina Patología Dual (PD) (12). De modo que, la PD se presenta en los pacientes con síntomas que se ajustan a los criterios de dos trastornos psiquiátricos diferentes, siendo uno de

ellos una adicción. La PD está infradiagnosticada y pobremente tratada (44), de hecho, no aparece reconocida oficialmente en la nomenclatura del DSM ni en la de la CIE; sin embargo, el término de patología dual es similar a otros términos más utilizados como el de diagnóstico dual, trastorno comórbido o concurrente, o comorbilidad psiquiátrica (44). La prevalencia de PD es alta, habiéndose descrito que entre un 65-85% de los adictos en tratamiento presentan otro trastorno psiquiátrico (45) y alrededor de un 45% de pacientes psiquiátricos presentan una adicción (46). Las evidencias científicas apoyan la idea de la asociación entre los trastornos presentes en la PD; por ello, se defiende el acceso de un único modelo asistencial multidisciplinar que integre y coordine la red de salud mental y la red de adicciones, posibilitando un tratamiento bio-psico-social personalizado que no deje a ningún adicto sin asistencia (47).

La presencia de PD en adictos al cannabis en tratamiento es muy elevada (10,43). En primer lugar, los estudios de revisión han mostrado una alta comorbilidad entre el TCC y otros TCS, principalmente con las inducidas por drogas legales como el alcohol y el tabaco, pero también con ilegales como la cocaína; siendo interesante resaltar que el consumo de cannabis fue previo al de las otras sustancias (10).

Entre toda la patología psiquiátrica relacionada con el consumo de cannabis, la psicosis ha sido la más estudiada. En un estudio internacional con voluntarios de 11 localidades de Europa y Brasil, se observó que la probabilidad de desarrollar un síndrome psicótico entre los consumidores diarios de cannabis es de 3 a 2 veces mayor que los no consumidores, mientras que en los que consumen cannabis con una potencia alta es de 1 a 6 veces más alta que los no consumidores. Este estudio también pone de manifiesto la relación positiva entre el consumo de cannabis con tasas mayores del 10% de THC y el desarrollo de ciertos tipos de psicosis (48). Aunque no todos los estudios son tan categóricos en sus conclusiones, ya que existen otros factores predisponentes como la genética o los traumas infantiles (49). Sin embargo, cada vez más la evidencia indica el elevado riesgo de desarrollar una psicosis tras un consumo frecuente de cannabis, sobre todo con un elevado nivel de THC (10,43). Tanto el consumo de cannabinoides naturales como sintéticos en los jóvenes se ha relacionado con la aparición de síntomas esquizofrénicos



positivos y negativos, transitorios y dosis dependiente, en individuos sanos sin riesgo de esquizofrenia. Pero en aquellos adolescentes que sí presentan tales factores de riesgo provocarían un inicio más precoz (entre 2 y 6 años) y un peor pronóstico en el desarrollo de la esquizofrenia (8).

Además, el porcentaje de sujetos con esquizofrenia que presentan consumo de cannabis, incluso un TCC, es muy elevado; y es conocido que este consumo se ha relacionado con la reaparición o empeoramiento de síntomas, tanto positivos como negativos, lo que incrementa la gravedad y las recaídas, y dificulta la adherencia a los tratamientos terapéuticos y farmacológicos (43). Varios estudios sugieren que el abuso de cannabis afecta al tratamiento antipsicótico, en concreto, disminuyendo la adherencia a dicho tratamiento y provocando una peor continuidad, lo que concuerda con los estudios clínicos que indican que los consumidores de cannabis en tratamiento antipsicótico presentan una mayor tasa de recaídas y también una peor respuesta al tratamiento (50). No obstante, no hay estudios todavía que tengan en cuenta otros factores determinantes como la concentración de THC.

El consumo de cannabis durante la adolescencia también se ha asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar depresión y conducta suicida en años posteriores, en este caso, sin necesidad de presentar factores de riesgo previos (51). Sin embargo, no sólo los adolescentes son más vulnerables a la hora de un consumo patológico de cannabis. Estudios en consumidores mayores de 50 años, población que empieza a presentar déficits cognitivos por cambios en la plasticidad cerebral, han demostrado que el consumo de cannabis afecta de forma negativa. Comparada con los no consumidores, esta población experimenta un mayor malestar psicológico y pensamientos suicidas, así como una mayor tasa de trastorno por consumo de opioides (52).

Los motivos más repetidos a la hora de justificar el consumo de cannabis problemático son la mejora de sensaciones positivas, la costumbre y el afrontamiento de sentimientos negativos (53). Sin embargo, el consumo continuado de cannabis se relaciona con el desarrollo a largo plazo de síntomas depresivos y ansiosos, los mismos que el sujeto trata de paliar en su consumo inicial. De modo

que, parece que el cannabis produce un efecto bidireccional, ya que puede aliviar ciertos síntomas ansiosos y reforzar estados de ánimo positivos cuando se consume en baja frecuencia y dosis, mientras que, con el aumento de la frecuencia de consumo y de la dosis, los síntomas depresivos y ansiosos, adquieren mayor relevancia (54). Estos efectos dosis dependientes estarían producidos principalmente por los cambios neuroquímicos cerebrales descritos en los consumidores crónicos (15,35).

Los resultados de los estudios longitudinales que han evaluado la asociación entre depresión y consumo de cannabis son mixtos (10,43). Parece que cuando el inicio en el consumo es temprano y regular, el riesgo de depresión es mayor entre los consumidores de cannabis que entre los no consumidores. Pero el solapamiento de síntomas para el diagnóstico del trastorno de depresión mayor con los síntomas para el síndrome de abstinencia al cannabis, dificulta establecer la relación entre el consumo de cannabis y la depresión (10).

De manera similar, se ha observado una relación entre el cannabis y la ansiedad (10,43). Sin embargo, mientras unos estudios apoyan que el consumo de cannabis, sobre todo durante la adolescencia, incrementa los niveles de ansiedad a lo largo de la vida, otros encuentran que la ansiedad se incrementa cuando se cesa el consumo de cannabis (43). Es sabido que dosis altas de THC pueden causar síntomas de ansiedad, incluso ataques de pánico, por lo que se ha sugerido que su consumo continuado puede exacerbar los trastornos por ansiedad (10). En general, el papel del cannabis en la etiología, pronóstico y tratamiento de los trastornos de ansiedad permanece sin aclarar, necesitando más investigación (10).

### **3.3. Diferencias de género en los trastornos psiquiátricos**

Las diferencias de sexo/género en los trastornos mentales es un hecho conocido en Psiquiatría, pero poco estudiado, por lo que todavía desconocemos en gran medida las causas que las producen (1). Es bien conocido que las mujeres presentan una mayor prevalencia a lo largo de la vida de los trastornos de ansiedad (55,56) y depresión (3,57), mientras que los hombres desarrollan en mayor medida otros trastornos como la esquizofrenia (2,58). Sin embargo, las diferencias entre



hombres y mujeres no se producen únicamente en la prevalencia e incidencia de las patologías, sino que también se presentan en los factores de riesgo, en la sintomatología, curso, pronóstico y respuesta al tratamiento (1). Por otro lado, también se observan diferencias de género en los trastornos por consumo de sustancias (5,59–62). Así, los hombres presentan una mayor prevalencia del consumo de drogas ilegales, como el cannabis, mientras que las mujeres consumen en general más las drogas legales, como los hipnosedantes (6). Estas diferencias van a depender de otras variables como la edad y el nivel educacional, siendo menores en la población más joven y mayores en los sujetos con niveles de estudios inferiores (60). Sin embargo, las mujeres no solo han incrementado su consumo de sustancias adictivas, sino que presentan perfiles clínicos del consumo prolongado de cannabis diferente a los hombres (63,64). Presentan una transición más rápida del consumo recreativo al compulsivo, es decir, a la dependencia, lo que se ha denominado “efecto telescoping”; manifiestan mayores niveles de deseo (*craving*) con más recaídas; además presentan síntomas de abstinencia de forma más frecuente y severa con patrones de consumo diferentes a los hombres, así como una mayor prevalencia de patología dual. La suma de estos factores determina un peor pronóstico, sobre todo porque solicitan menos ayuda, y tienen menos apoyo social durante el tratamiento lo que conlleva un mayor índice de abandonos (65). Todo esto, hace más importante el desarrollo de estudios dirigidos a la prevención del desarrollo de los trastornos por uso de sustancias adictivas desde la perspectiva del género.

Si nos centramos en el consumo de cannabis, los datos del último informe del Plan Nacional de Drogas (20), reafirman el hecho de que son los hombres los que realizan un mayor abuso de cannabis en todos los tipos de consumo, tanto en los que refieren haber consumido alguna vez en la vida, en los últimos 12 meses, en los últimos 30 días, así como diariamente. Tradicionalmente, los hombres han presentado un inicio en el consumo más temprano, probablemente por una mayor oportunidad de acceso a la droga, una mayor prevalencia y una forma más severa de consumo que las mujeres, lo que explicaría el mayor índice de TCC en varones y su mayor solicitud de tratamiento (59,62). Sin embargo, estas diferencias en la prevalencia de consumo se están reduciendo en la población más joven (14-18

años) (6), y ambos sexos han incrementado el número y proporción de hospitalizaciones involucradas con un diagnóstico de TCC entre jóvenes de 18-25 años.

También se confirma que las mujeres desarrollan el TCC más rápidamente que los hombres, posiblemente por manifestar mayores efectos positivos y mayor deseo por consumir (62). Además, cuando se analiza la proporción de trastornos mentales entre los hospitalizados con TCC, las mujeres presentan una mayor proporción y patologías más graves que los hombres (59).

Cuando se investiga desde la evidencia las posibles causas de las diferencias de sexo/género en la psicopatología, queda claro la complejidad del tema. En primer lugar, debemos comprender mejor las contribuciones del sexo biológico a estas diferencias, desde el riesgo genético dependiente del sexo cromosómico, las diferencias cerebrales y hormonales fruto del proceso de diferenciación sexual, la diferente respuesta al estrés y de la respuesta inmunológica, pero también la importancia del rol de la orientación de género (masculinidad y feminidad). Así, se han identificado factores de riesgo como, por ejemplo, las diferencias hormonales, tanto en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal como en la respuesta del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, y en la interacción entre ambos. Pero también se han evidenciado factores sociales como el mayor índice de abusos sexuales, mayor riesgo de sufrir estresores interpersonales y mayor discriminación social en la mujer (3,4). De este modo, queda claro que hombres y mujeres difieren en las repercusiones que el consumo de cannabis acarrea a largo plazo sobre su salud (66), no obstante, es necesaria mayor investigación para concretar sus posibles causas.

## 4. Justificación

En los últimos años la legalización del consumo recreativo de marihuana se ha extendido. Desde 2012, Uruguay, Canadá y 11 estados de Estados Unidos han legalizado el consumo recreativo de cannabis (67). Como consecuencia, la percepción del riesgo de su consumo está disminuyendo (34,68) y su consumo aumentando, principalmente entre los más jóvenes (6).

Sin embargo, cada vez más estudios científicos relacionan el consumo de cannabis con el desarrollo de patología psiquiátrica, principalmente sintomatología psicótica, depresiva y ansiosa (10,15,37–42).

Por otro lado, aunque los hombres siguen siendo los mayores consumidores de cannabis, las mujeres se están incorporando cada vez más a dicho consumo (6). Tal y como hemos descrito en la introducción, hombres y mujeres difieren en la prevalencia, manifestación y pronóstico de muchas patologías psiquiátricas (3,56–62). Pese a este hecho, muchas de las investigaciones actuales aún no han incorporado la perspectiva de género.

Por todo ello, evidenciar si existen diferencias de género en la manifestación de los síntomas psicóticos, depresivos y ansiosos asociados al consumo de cannabis ayudaría a conocer las características particulares de cada sexo en las consecuencias del consumo de una droga tan consumida en la población juvenil, sobre todo considerando la baja percepción de riesgo que se le atribuye en general (34). Conocer estas diferencias entre los sexos posibilitará el desarrollo de tratamientos más eficaces y un mayor conocimiento de la salud mental en las mujeres.

## 5. Hipótesis

El consumo de cannabis se ha relacionado con sintomatología psicótica, depresiva y ansiosa, y son conocidas las diferencias entre hombres y mujeres en la manifestación de estos síntomas. Por otro lado, aunque el consumo de cannabis es mayor en los varones que en las mujeres, estas presentan en general peores consecuencias en el consumo de las drogas. Por ello, teniendo en cuenta la literatura, consideramos que la revisión bibliográfica realizada manifestará diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y dicha sintomatología, manifestándose en mayor medida síntomas psicóticos en sujetos varones, mientras que las mujeres presentarán con mayor frecuencia síntomas depresivos y ansiosos relacionados con el consumo de cannabis.

## 6. Objetivos

### 6.1. Objetivo principal

Evidenciar la existencia de diferencias de género en el desarrollo de síntomas psicóticos, depresivos y ansiosos asociados al consumo de cannabis mediante la realización de una revisión bibliográfica sistemática.

### 6.2. Objetivos secundarios

Estudiar la relación entre el trastorno por consumo de cannabis y el desarrollo de sintomatología psicótica, depresiva y ansiosa en varones y mujeres.

Conocer si las diferencias de género en la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de sintomatología psicótica, depresiva y ansiosa dependen de la edad de la población adolescentes/jóvenes o adultos.

## 7. Materiales y métodos

Las revisiones sistemáticas son consideradas la mejor herramienta de investigación para sintetizar la evidencia científica sobre un tema. Su propósito es facilitar la comprensión de un tema particular recopilando y sintetizando la evidencia existente en estudios originales usando una metodología científica (69). Así, posibilitan a los investigadores y profesionales de la salud informarse y actualizarse integrando la información disponible.

En el actual estudio, la revisión sistemática de la literatura se realizó teniendo en cuenta las directrices de Cajal et al. (69) sobre cómo desarrollar una revisión sistemática en ciencias de la salud. A su vez, se respetaron las orientaciones de la Declaración PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (70).

A continuación, describiré la estrategia empleada en la búsqueda sistemática de la literatura detallando los criterios de inclusión y exclusión de los estudios seleccionados. Para la identificación de los estudios, la búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos bibliográficas PubMed y Web of Science, dado que son las más consultadas en ciencias de la salud, y se incluyeron todos los trabajos publicados hasta la actualidad (diciembre de 2020) tanto en español como en inglés. La búsqueda se realizó utilizando la combinación de los términos en inglés “cannabi\* OR marijuana OR marihuana” AND “women OR female OR sex OR gender OR sex differences OR gender differences” AND “psychiatric disorder\* OR patholog\* OR psychosis OR schizophreni\* OR depressi\* OR anxiety”. En base a esta búsqueda se identificaron un total de 891 artículos, 562 de Pubmed y 329 de Web Of Science. Concretamente, 9 estudios se encontraron de forma manual en artículos utilizados para realizar la introducción.

La Figura 4 resume el número de trabajos incluidos en cada etapa del proceso de búsqueda y la selección de los estudios revisados.

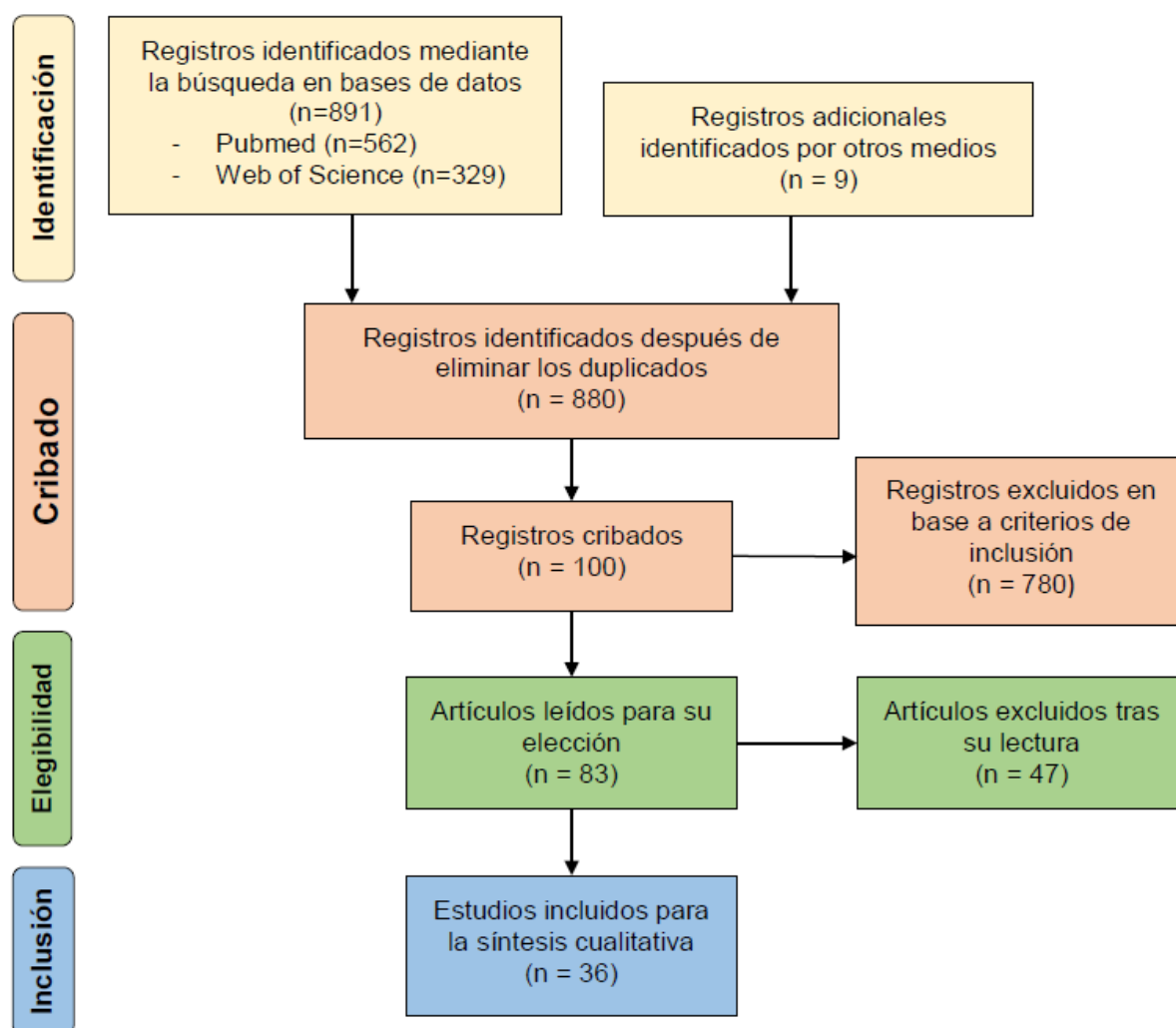


Figura 4: Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios

En la fase de cribado, en primer lugar, se eliminaron los trabajos duplicados quedándonos 880. Finalmente, los registros cribados fueron 100 tras aplicarse los criterios de inclusión siguientes: a) inclusión de alguno de los términos de búsqueda en el título, resumen o palabras claves; b) materiales publicados en inglés o español; c) estudios empíricos; d) estudios publicados en revistas revisadas por pares; e) estudios clínicos que evalúen la relación entre el consumo de cannabis y los síntomas psicóticos, depresivos o ansiosos en seres humanos; y f) estudios que establezcan una comparación entre los resultados obtenidos entre varones y mujeres. De los 100 artículos cribados, 7 fueron excluidos por no disponibilidad del texto completo.

Para la fase de elegibilidad, se realizó la lectura del contenido de los 83 artículos incluidos y se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: a) no ser estudio empírico; b) estudios con modelos animales; c) estudios que evalúen el papel de síntomas psicóticos, depresivos o ansiosos antes del inicio del consumo de cannabis; d) estudios que no evaluaran la relación entre el consumo de cannabis y los síntomas psicóticos, depresivos o ansiosos en varones y mujeres; y e) tipos de publicaciones que no incluyan estudios originales y revisiones, como cartas al editor, material editorial, capítulos de libro o resúmenes de congresos que no abordaran estudios originales. Tras la aplicación de los criterios de exclusión, se redujo el número de artículos incluidos a 36, la información de los cuales se distribuyó en tres grupos según los síntomas evaluados.

## 8. Resultados

Los 36 artículos incluidos para la revisión fueron publicados entre el 2002 hasta la actualidad. Dichos trabajos están constituidos por 5 estudios transversales, 15 estudios de casos y controles, 10 estudios de cohortes y 6 revisiones.

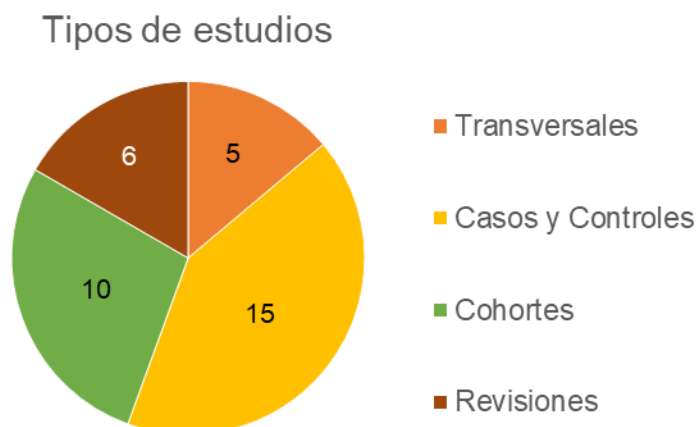


Figura 5: Distribución del tipo de estudios seleccionados para los resultados

Teniendo en cuenta los síntomas psiquiátricos que se evalúan, podemos distribuir, a su vez, los estudios de la siguiente manera:

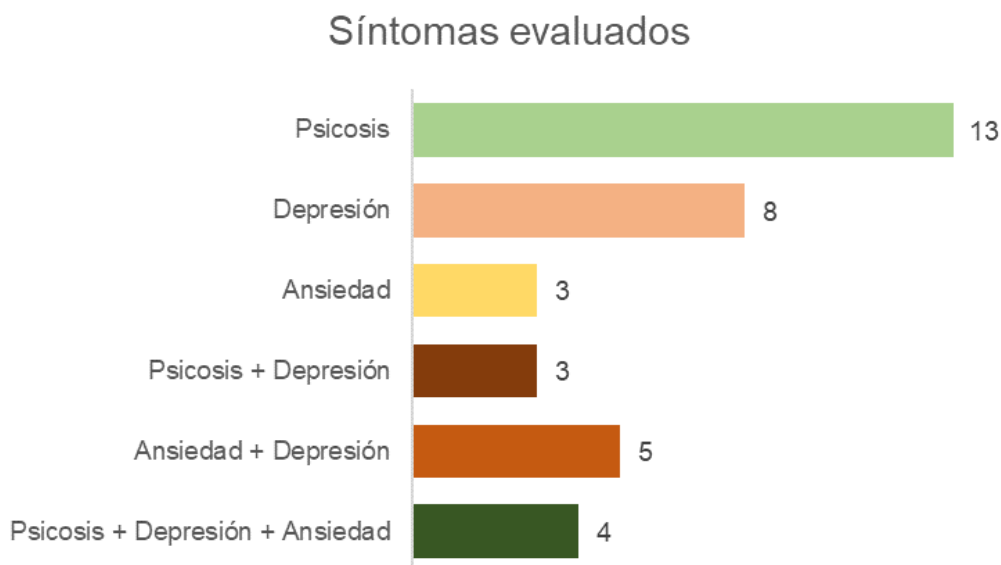


Figura 6: Número de estudios según síntomas psiquiátricos evaluados



Del mismo modo, podemos clasificarlos según el rango de edad de la muestra estudiada en cada uno de los trabajos:

Grupos de edad de la muestra

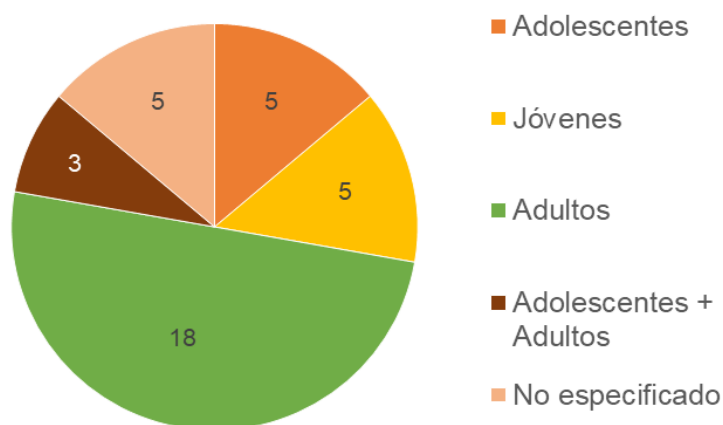


Figura 7: Número de artículos clasificados según la edad de la muestra estudiada

Dentro de los artículos revisados podemos distinguir dos poblaciones. Por un lado, la población general o no psiquiátrica, donde incluiríamos a los adolescentes, adultos y aquellos sujetos con factores de riesgo para el desarrollo de psicosis, ya que aún no presentan ninguna patología; y por otro lado, la población psiquiátrica, es decir, los pacientes diagnosticados con un PEP, con psicosis ya establecida, con un trastorno psicótico inducido por cannabis o con un TCC.

Tipo de población

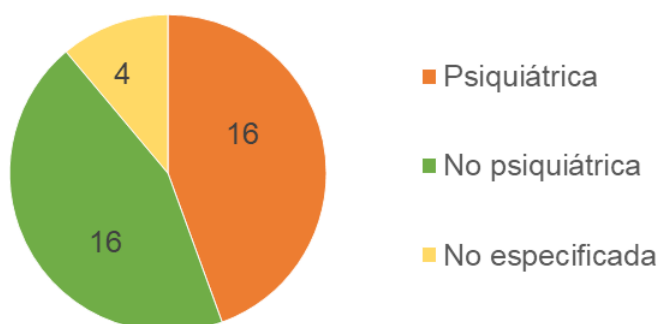


Figura 8: Número de artículos clasificados según el tipo de población evaluada

### Número de trabajos en cada grupo de población según perfil de la muestra

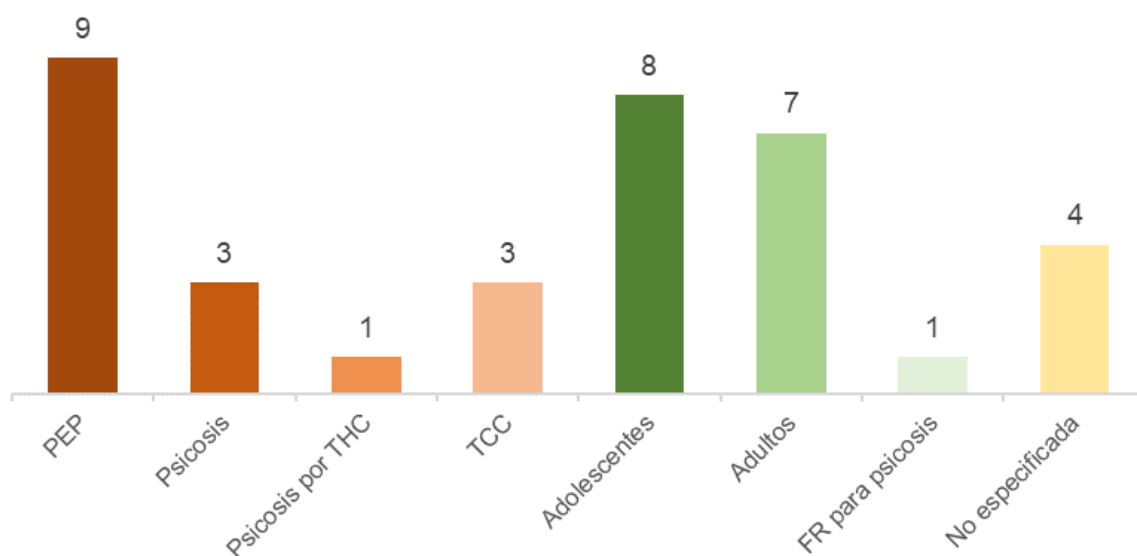


Figura 9: Número de artículos clasificados según el perfil de las muestras

Al mismo tiempo, hemos dividido la información obtenida en tres tablas respondiendo a las siguientes cuestiones: la existencia de diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos (tabla 1), síntomas depresivos (tabla 2) o síntomas ansiosos (tabla 3).

### Estudios según sintomatología psiquiátrica

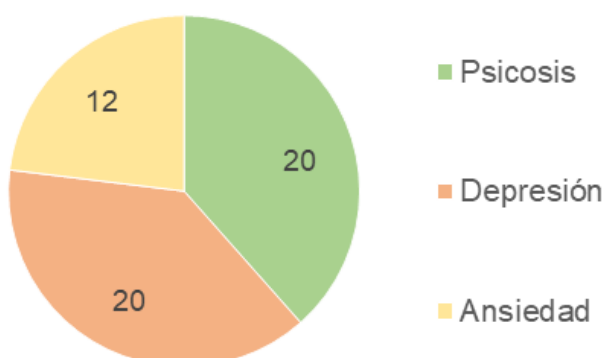


Figura 10: Número de trabajos que evalúan diferencias de género en la relación entre el consumo de cannabis y la sintomatología psiquiátrica

**TABLA 1: Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Allegri et al.</b> (71)	Estudio de casos y controles	Pacientes con PEP sin tratamiento previo.	Hombres presentan en mayor frecuencia consumo de cannabis que las mujeres.  Cannabis reduce la edad de inicio de psicosis en mujeres, equiparándose a hombres.
<b>Arranz et al.</b> (72)	Estudio transversal	Pacientes con psicosis de reciente aparición sin tratamiento previo.	Hombres consumen más drogas de abuso que mujeres, y son más policonsumidores.  Hombres inicio más pronto en el consumo de cannabis que mujeres (16,08 vs 18,0 años).  Asociación positiva entre policonsumo y aparición más temprana de PEP únicamente en hombres.
<b>Arranz et al.</b> (73)	Estudio transversal	Pacientes con PEP, síntomas psicóticos de menos de 12 meses de duración.	Consumo de cannabis más frecuente en hombres que en mujeres. No diferencias de género en la edad de inicio de consumo.  Motivos de consumo más repetidos en ambos sexos: “relajarse” y “dormir mejor”.  Mujeres motivo más frecuente “relajarse”.  Hombres consumidores de cannabis menor puntuación en la GAF que los no consumidores, mujeres resultado opuesto.

**TABLA 1 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Arranz et al. (73) (cont.)</b>	Estudio transversal	Pacientes con PEP, síntomas psicóticos de menos de 12 meses de duración.	No relación entre el sexo y el consumo de cannabis en severidad de síntomas clínicos y en periodo de hospitalización.
<b>Bachetti et al. (74)</b>	Estudio transversal	Pacientes con trastorno psicótico inducido por cannabis.	Hombres mayor puntuación en la escala de psicopatología general (PANSS total) que mujeres.  Hombres mayor intensidad y prevalencia de síntomas positivos (PANSS positive).
<b>Calakos et al. (75)</b>	Revisión	Estudios que examinan las diferencias de género en consumo de cannabis y comorbilidad psiquiátrica.	Mujeres consumidoras de cannabis presentan mayor riesgo de inicio temprano de psicosis en comparación con consumidores varones.
<b>Crocker y Tibbo. (76)</b>	Revisión	Estudios (n=13) que evalúan diferencias de género en PEP y el TCC (1998-2016).	Mujeres con PEP menor incidencia de TCC que hombres.  Hombres con PEP mayor consumo en frecuencia y cantidad de cannabis que mujeres.  El PEP se correlaciona con el inicio del consumo de cannabis en hombres.

**TABLA 1 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Crocker y Tibbo. (76) (cont.)</b>	Revisión	Estudios (n=13) que evalúan diferencias de género en PEP y el TCC (1998-2016).	<p>No diferencias de género en relación entre TCC y edad de comienzo de la psicosis.</p> <p>Edad de inicio de psicosis menor en mujeres con TCC que en no consumidoras.</p> <p>Consumo de cannabis provoca mayor impacto negativo en el curso de la esquizofrenia en mujeres que en hombres.</p>
<b>Dekker et al. (77)</b>	Estudio de casos y controles	Pacientes con síndrome psicótico no afectivo.	<p>Edad del PEP menor en hombres que en mujeres, independientemente del consumo de cannabis.</p> <p>Consumo de cannabis asociado a comienzo más temprano y más intenso de PEP en ambos sexos.</p> <p>No diferencias de género en la edad de inicio de la psicosis en altos consumidores de cannabis.</p>
<b>Donoghue et al. (78)</b>	Estudio de casos y controles	Pacientes con PEP entre 1997 y 1999.	Varones no consumidores menor edad de inicio del PEP que mujeres, en consumidores se iguala la edad de inicio.

**TABLA 1 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Fernández-Artamendi et al. (79)</b>	Estudio de casos y controles	Sujetos adolescentes.	<p>Hombres mayor prevalencia de TCC, y mayores problemas relacionados con el cannabis.</p> <p>Mujeres mayor comorbilidad entre los problemas salud mental y el TCC.</p> <p>Mujeres con TCC mayor índice de severidad global con más síntomas de ideación paranoide, TOC, hostilidad y sensibilidad interpersonal.</p>
<b>González-Rodríguez et al. (80)</b>	Estudio transversal	Sujetos con PEP sin tratamiento y sujetos con factores de riesgo de psicosis.	El consumo de cannabis no tuvo relación con las diferencias de género en la psicopatología.
<b>Hamilton et al. (81)</b>	Revisión	No especificado.	<p>Consumo de cannabis incrementa el riesgo de desarrollo de psicosis más en varones que en mujeres.</p> <p>Varones consumidores presentan síntomas psicóticos de mayor riesgo y número más alto de admisiones que mujeres.</p>
<b>Lange et al. (82)</b>	Estudio de cohortes	Pacientes diagnosticados de PEP (2004-2009). Al año de tratamiento fueron evaluados de nuevo.	<p>Mayor consumo de cannabis en varones que en mujeres en la evaluación inicial.</p> <p>Varones reducen el consumo de cannabis al año, mujeres no.</p> <p>Mujeres más síntomas negativos (PANSS).</p>

**TABLA 1 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Leadbeater et al. (83)</b>	Estudio de cohortes	Adolescentes canadienses y adultos procedentes de la NESARC-III. Seguimiento de 10 años de los adolescentes.	<p>Varones mayor consumo en grupo y relacionado con los deportes. Mujeres mayor consumo solas y para disminuir el estrés.</p> <p>Mujeres (18-25 años) mayor relación consumo de cannabis y TCC con síntomas de psicosis.</p> <p>Mujeres (23-25 años) mayor asociación entre el TCC y síntomas psicóticos que varones.</p> <p>No relación entre frecuencia de consumo de cannabis y edad de inicio de la psicopatología.</p>
<b>Mendrek y Fattore. (64)</b>	Revisión	No especificado.	<p>Varones mayor riesgo de psicosis inducida por cannabis que mujeres. Riesgo aumenta con la edad.</p> <p>En varones relación entre consumo de cannabis relacionado con incremento de hospitalizaciones por psicosis.</p>
<b>Menghini-Müller et al. (84)</b>	Estudio de cohortes	Pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de psicosis.	<p>Varones mayor severidad de síntomas negativos relacionada con el consumo de cannabis (BPRS).</p> <p>Mujeres mayor severidad de patología psiquiátrica general relacionada con el consumo de cannabis (CAARMS).</p> <p>Diferencias de género menores con control de factores de confusión.</p>

**TABLA 1 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Nia et al.</b> (85)	Estudio de casos y controles	Pacientes de una unidad psiquiátrica con consumo de cannabis o cannabinoides sintéticos $\geq 3$ meses.	Mujeres consumidoras de cannabinoides sintéticos mayores niveles de agitación que varones.  Consumo de cannabinoides sintéticos mayor asociación con riesgo de psicosis, no diferencias de género.
<b>Núñez et al.</b> (86)	Estudio de casos y controles	Sujetos diagnosticados con PEP con $< 1$ año desde inicio de síntomas	Hombres con PEP consumo más frecuente y en mayores cantidades cannabis que las mujeres con PEP.
<b>Riecher-Rössler et al.</b> (2)	Revisión	Adultos con psicosis esquizofrénica.	Mayor consumo de cannabis en hombres y menor edad de inicio de psicosis que en mujeres.  Consumo de cannabis disminuye edad de inicio de la psicosis en ambos sexos.  Consumo de cannabis mayor en hombres que en mujeres con psicosis emergente.
<b>Setién-Suero et al.</b> (87)	Estudio de cohortes	Pacientes con PEP sin tratamiento previo o con tratamiento $< 6$ semanas.	Mujeres consumidoras de cannabis mayor sintomatología psicótica que no consumidoras.



**TABLA 1 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Verdoux et al. (88)</b>	Estudio de casos y controles	Universitarios	Consumo de cannabis en mujeres se asocia con mayor intensidad de experiencias psicóticas positivas y negativas.

Abreviaturas tabla 1: CAARMS (*Comprehensive assessment of at-risk mental state*), BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), GAF (*Global Assessment Functioning Scale*), NESARC (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*), PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), PEP (*Primer Episodio de Psicosis*), TCC (*Trastorno por Consumo de Cannabis*).

**TABLA 2: Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas depresivos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Assari et al.</b> (89)	Estudio de cohortes	Adolescentes afroamericanos en 9º grado. Se realiza seguimiento de la muestra durante 3 años.	Consumo de cannabis predictivo incremento en síntomas depresivos en hombres, pero no en mujeres.  Síntomas depresivos de base no predijeron un cambio en el consumo de cannabis en ningún sexo.
<b>Bachetti et al.</b> (74)	Estudio transversal	Pacientes con trastorno psicótico inducido por cannabis.	Mujeres mayor disforia y depresión (HAM-D).
<b>Calakos et al.</b> (75)	Revisión	Estudios que examinan las diferencias de género en consumo de cannabis y comorbilidad psiquiátrica.	Asociación entre consumo de cannabis y depresión en ambos sexos.  Varones altos consumidores de cannabis presentan mayor probabilidad de ideación suicida posterior, mientras que mujeres no.  Asociación entre antecedentes suicidas e inicio del consumo de cannabis en mujeres, pero no en hombres.
<b>Crane et al.</b> (90)	Estudio de cohortes	Sujetos adolescentes. Seguimiento de 6 años.	Incremento en la frecuencia del consumo de cannabis relacionado con mayores síntomas depresivos en hombres, pero no en mujeres. No cambia con los años.

**TABLA 2 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas depresivos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Fattore y Fratta (91)</b>	Revisión	No especificado.	El consumo de cannabis produce más síntomas depresivos en mujeres que en hombres.
<b>Fernández-Artamendi et al. (79)</b>	Estudio de casos y controles	Sujetos adolescentes.	Mujeres con TCC presentan mayor sintomatología depresiva y de somatización.
<b>Foster et al. (92)</b>	Estudio de casos y controles	Sujetos diagnosticados de TCC en búsqueda de tratamiento para el abandono de cannabis.	<p>Hombres mayor frecuencia de consumo de cannabis en últimos 30 días que mujeres.</p> <p>Hombres diagnóstico más precoz del TCC.</p> <p>No diferencias de género en el número de diagnósticos psiquiátricos. Mujeres más problemas médicos que los hombres.</p> <p>No significativo el mayor nivel de depresión de las mujeres en comparación con los hombres.</p> <p>Mujeres mayor riesgo de suicidio que hombres en la adolescencia tardía.</p> <p>No relación entre edad de inicio del TCC y riesgo de suicidio en ningún sexo.</p>
<b>Halladay et al. (93)</b>	Estudio de casos y controles	Sujetos provenientes de Canadian Community Health Survey - Mental Health.	Consumo regular de cannabis asociado con incremento de ideación e intentos de suicidio, mayor en mujeres que en hombres.

**TABLA 2 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas depresivos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Halladay et al. (93) (cont.)</b>	Estudio de casos y controles	Sujetos provenientes de Canadian Community Health Survey - Mental Health.	Mujeres consumidoras mayor distrés psicológico que hombres.  No diferencias de género en asociación entre abuso de cannabis y depresión mayor.
<b>Khan et al. (94)</b>	Estudio de casos y controles	Sujetos diagnosticados de TCC.	Hombres con TCC mayor probabilidad de otros TCS y trastorno de personalidad antisocial.  Mujeres con TCC mayor comorbilidad con trastorno de depresión.  Mujeres con TCC mayor riesgo de conductas externalizantes.
<b>Lange et al. (82)</b>	Estudio de cohortes	Pacientes diagnosticados de PEP. Al año de tratamiento fueron evaluados de nuevo.	Mujeres presentaron más síntomas depresivos (GAF).
<b>Leadbeater et al. (83)</b>	Estudio de cohortes	Adolescentes canadienses y adultos procedentes de la NESARC-III. Seguimiento de 10 años.	Mujeres (23-25 años) mayor asociación entre el TCC y los síntomas depresivos que varones.  Varones (19-20 años) asociación mayor entre TCC y síntomas depresivos.  Mujeres (18-25 años) mayor asociación entre el consumo de cannabis y TCC con síntomas de depresión.

**TABLA 2 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas depresivos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Menghini-Müller et al</b> (84)	Estudio de cohortes	Pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de psicosis.	Mujeres consumidoras de cannabis mayor comorbilidad de trastornos afectivos.  Al controlar los factores de confusión las diferencias de género se minimizan.
<b>Naji et al</b> (95)	Estudio casos y controles	Sujetos de dos bases de pacientes (GENOA y DISCOVER) que han realizado la MINI.	Asociación entre consumo elevado de cannabis e intento de suicidio en los varones.  No diferencias de género en la relación entre consumo de cannabis y riesgo de suicidio.
<b>Park y Wu</b> (96)	Estudio casos y controles	Sujetos de la base de datos NSDUH con consumo de cannabis en el último año.	Hombres mayor probabilidad de desarrollar episodios de depresión mayor asociado al consumo de cannabis, tanto medicinal como recreativo.
<b>Patton et al</b> (97)	Estudio de cohortes	Adolescentes y jóvenes. Seguimiento durante 7 años.	Consumo diario de cannabis incrementa la probabilidad de manifestar depresión, especialmente entre las mujeres jóvenes en comparación con las no consumidoras.
<b>Poulin et al</b> (98)	Estudio de casos y controles	Adolescentes de instituto con media de edad de 15 años.	Consumo de cannabis predictor de síntomas depresivos elevados en ambos sexos.

**TABLA 2 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas depresivos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Schuler et al (99)</b>	Estudio de cohortes histórica	Sujetos adolescentes procedentes de la base de datos Add Health.	Consumo diario de cannabis aumenta la sintomatología depresiva en ambos sexos en comparación con los no consumidores, incremento mayor en mujeres que en varones.
<b>Sherman et al (100)</b>	Estudio transversal	Pacientes diagnosticados con TCC en búsqueda de tratamiento.	Mujeres con TCC mayor puntuación en depresión (HADS) que hombres.
<b>Verdoux et al (88)</b>	Estudio de casos y controles	Universitarios	No se asoció el consumo de cannabis en mujeres con síntomas depresivos.
<b>Waterreus et al (101)</b>	Estudio de cohortes históricas	Pacientes psicóticos, consumidores de cannabis en los que se evalúa los intentos de suicidio. Seleccionado de la base de datos SHIP.	Consumidores de cannabis diario en último año mayor cantidad de intentos de suicidios que no consumidores, significativamente mayor en hombres entre 35-64 años.  Varones entre 18-34 años consumidores diarios en el último año menor probabilidad de intentos de suicidio con el incremento de la frecuencia del consumo.

Abreviaturas tabla 2: DISCOVER (Determinants of Suicidal Behaviour Conventional and Emergent Risk), GAF (Global Assessment Functioning Scale), GENOA (Genetics of Opioid Addiction), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale), MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions), NSDUH (National Survey on Drug Use and Health), PEP (Primer Episodio de Psicosis), TCC (Trastorno por Consumo de Cannabis), TCS (Trastorno por Consumo de Sustancias), SHIP (The Survey of High Impact Psychosis).

**TABLA 3: Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas ansiosos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Bachetti et al. (74)</b>	Estudio transversal	Pacientes con trastorno psicótico inducido por cannabis.	Mujeres mayor ansiedad que hombres.
<b>Bujarski et al. (102)</b>	Estudio de casos y controles	Sujetos voluntarios $\geq$ un mes de consumo de cannabis.	Hombres y mujeres con baja tolerancia al estrés más problemas relacionados con el consumo de cannabis.  Mujeres mayor frecuencia motivos de afrontamiento para su consumo.
<b>Calakos et al. (75)</b>	Revisión	Estudios que examinan las diferencias de género en consumo de cannabis y comorbilidad psiquiátrica.	Mujeres consumidoras de cannabis mayores niveles de ansiedad en la abstinencia en comparación con hombres.  Mujeres que buscan tratamiento para abstinencia mayores niveles de ansiedad que hombres.
<b>Cuttler et al. (103)</b>	Estudio transversal	Sujetos con un consumo recreativo y/o medicinal de cannabis en los últimos 90 días.	Las mujeres presentan más ansiedad que los hombres en el síndrome de abstinencia del cannabis.
<b>Fattore y Fratta (91)</b>	Revisión	No especificado.	Consumo de cannabis produce más síntomas ansiosos en mujeres que en hombres.

**TABLA 3 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas ansiosos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Foster et al.</b> (92)	Estudio de casos y controles	Sujetos diagnosticados de TCC en búsqueda de tratamiento para el abandono de cannabis.	Las mujeres presentaron mayores niveles de ansiedad que los hombres.  No relación entre la edad de inicio del TCC y los problemas de ansiedad en ninguno de los sexos.
<b>Goldstein et al</b> (104)	Estudio de cohortes históricas	Sujetos identificados a través de la base de datos NESARC.	Abuso de cannabis asociado positivamente en mujeres con trastorno bipolar I y trastorno de ansiedad generalizada, relacionado negativamente en hombres con trastorno de pánico.
<b>Khan et al</b> (94)	Estudio de casos y controles	Sujetos diagnosticados de TCC.	Mujeres con TCC mayor comorbilidad con trastorno de ansiedad.  Cuando se ajustan las diferencias de género en las características sociodemográficas de la población: mujeres con TCC presentan mayor riesgo de conductas externalizantes que hombres.
<b>Leadbeater et al</b> (83)	Estudio de cohortes	Adolescentes canadienses y adultos procedentes de la NESARC-III. Seguimiento de 10 años.	Mujeres (18-25 años) mayor asociación del consumo de cannabis y TCC con síntomas de ansiedad.



**TABLA 3 (continuación): Diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas ansiosos**

Cita	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Conclusiones
<b>Menghini-Müller et al</b> (84)	Estudio de cohortes	Pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de psicosis.	Mujeres consumidoras de cannabis mayor comorbilidad de trastornos ansiosos.  A controlar los factores de confusión las diferencias de género se minimizan.
<b>Patton et al</b> (97)	Estudio de cohortes	Adolescentes y jóvenes. Seguimiento durante 7 años.	Consumo diario de cannabis incrementa la probabilidad de manifestar ansiedad, especialmente entre las mujeres jóvenes en comparación con las no consumidoras.
<b>Sherman et al</b> (100)	Estudio transversal	Pacientes diagnosticados con TCC en búsqueda de tratamiento.	Mujeres con TCC mayor diagnóstico de trastorno de pánico y de agorafobia que hombres.  Mujeres con TCC mayor puntuación en ansiedad (HADS) que hombres.

Abreviaturas tabla 3: HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), NESARC (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*), PEP (*Primer Episodio de Psicosis*), TCC (*Trastorno por Consumo de Cannabis*).

## 9. Discusión

El objetivo principal del presente trabajo es demostrar la existencia de diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de síntomas psicóticos, depresivos y ansiosos. Los estudios revisados ponen de manifiesto claramente diferencias entre hombres y mujeres en dicha relación, además de en el patrón y motivos de consumo.

La mayoría de los trabajos encuentran que los hombres no sólo consumen más frecuentemente cannabis que las mujeres (2,71–73,76,82,86,92), sino que también se inician en su uso de forma más precoz (72), coincidiendo con la literatura previa (20,59,62). Probablemente el mayor consumo de los varones podría explicar su mayor prevalencia de TCC, a una edad más temprana (92) y con mayores criterios de abuso y dependencia al cannabis que las mujeres (79). Sin embargo, esta tendencia podría estar cambiando ya que, aunque los varones siguen consumiendo más, la edad de inicio se está equiparando en ambos sexos (6). De hecho, un estudio de este último año (73) no encuentra diferencias de género en la edad de inicio del consumo de cannabis, aunque el mismo grupo de investigadores si las observó en trabajos previos (72).

También se han descrito diferencias de género en el patrón y en los motivos de consumo del cannabis. En un estudio de cohortes de diez años de seguimiento, se demostró que los varones adolescentes consumían mayoritariamente en grupo y en situaciones relacionadas con el deporte; mientras que las mujeres mostraban un mayor consumo en solitario y con el objetivo de disminuir el estrés (83). Los motivos más repetidos en ambos sexos para el consumo de cannabis fueron “para relajarse” y “para dormir mejor”; refiriendo las mujeres con mayor frecuencia el primero (73,83). Estas diferencias de género han sido observadas de manera similar en estudios que evalúan otras drogas (62,65).

Los estudios demuestran que el consumo de cannabis incrementa el riesgo de PEP y del desarrollo de psicosis más en varones que en mujeres (64,76,81), hecho que se puede atribuir al mayor policonsumo que realizan ellos (72). Aunque cuando la sustancia consumida son los cannabinoides sintéticos, el riesgo se

dispara en ambos sexos (85). Debemos tener en cuenta que estas drogas diseñadas presentan niveles más elevados de THC, lo que se ha relacionado con la aparición de la comorbilidad psiquiátrica (10,14). Sin embargo, las diferencias de género en el efecto del cannabis sobre la edad de inicio de la psicosis no son tan concluyentes. Mientras algunos estudios relacionan el consumo de cannabis con un comienzo más temprano del PEP en ambos sexos, sin encontrar diferencias de género (2,76–78). Otros comprueban que el consumo de esta droga reduce la edad de inicio de la psicosis más en las mujeres que en los hombres (64,71,75,81), eliminando las diferencias de género que se observan en general en la edad de inicio de los trastornos psicóticos (77).

Así, se ha relacionado el consumo de cannabis, ya sea recreativo o compulsivo, con la aparición de síntomas de psicosis tanto en población adolescente (79,83) y joven (88), como en sujetos con factores de riesgo para el desarrollo de psicosis (84). Mujeres universitarias refirieron mayor intensidad de experiencias psicóticas asociadas al consumo de cannabis (88), y mujeres con factores de riesgo para el desarrollo de psicosis, presentaron una mayor severidad de patología psiquiátrica general relacionada con el consumo de esta droga (84). Sin embargo, en esta misma población, los varones consumidores exhibieron una mayor severidad de síntomas psicóticos negativos (84).

Por otro lado, las mujeres diagnosticadas de un TCC, también mostraron más síntomas psicóticos y depresivos que los varones de su misma edad (23-25 años), aunque no se encontró relación entre la frecuencia de consumo de cannabis y la edad de inicio de los síntomas (83). Cabe destacar que, además, tras un año de tratamiento, los hombres con TCC redujeron significativamente el consumo de cannabis mientras que las mujeres no (82).

Entre los pacientes con PEP, el consumo de cannabis en los hombres se ha visto que empeora la actividad psicológica, social y laboral, encontrándose sorprendentemente el resultado opuesto en las mujeres (73). Este hallazgo podría deberse al menor número de mujeres evaluadas en el estudio, por lo que sería necesaria una investigación más profunda para comprender este hecho.

Por otra parte, en los pacientes con un trastorno psicótico inducido por cannabis, son los hombres los que presentan mayor severidad de la psicopatía general, además de una mayor intensidad y prevalencia de los síntomas positivos (74), mientras que las mujeres mostrarían más síntomas negativos (82). Esto coincide con dos revisiones en las que se concluye que el consumo de cannabis en hombres incrementa la manifestación de síntomas psicóticos y las hospitalizaciones (64,81). Sin embargo, otros trabajos no encuentran esas diferencias de género en los pacientes con PEP, hallando una severidad de los síntomas clínicos y duración del periodo de hospitalización similar en ambos sexos (73,80). Cabe resaltar que cuando el consumo es de cannabis sintético, en las mujeres con patología psicótica, se incrementarían los niveles de agitación en comparación con los hombres (85).

En resumen, podemos afirmar que todos los estudios coinciden en la existencia de una asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de sintomatología psicótica. Sin embargo, aunque sí se observan diferencias de género, no siempre son confirmadas por todos los estudios dependiendo principalmente de la población estudiada. Parece que las mujeres consumidoras de cannabis manifestarían una mayor intensidad de los síntomas psicóticos y patología psiquiátrica general en la población previamente asintomática y con un consumo problemático de cannabis (79,83,84,88). Por tanto, el consumo de cannabis parece constituir un factor de riesgo mayor en las mujeres que en los hombres, y se relaciona con un peor pronóstico de la esquizofrenia (76) y del TCC (82). Por el contrario, pese a que los varones consumidores con PEP mostraron una peor calidad de vida (73), no se han encontrado diferencias de género en la severidad de los síntomas clínicos (73,80). No obstante, cuando el cannabis ya ha inducido un trastorno psicótico, son los hombres los que presentarían mayor severidad de la psicopatología general (74).

En general se ha relacionado el consumo de cannabis con sintomatología depresiva (51). Sin embargo, mientras unos estudios han mostrado que las mujeres presentan esta sintomatología relacionada con el cannabis en mayor medida que los varones (91), otros no encuentran dichas diferencias (75,88). Por ello, esta asociación debe ser precisada, ya que algunos estudios se centran en las

diferencias de género encontradas en el desarrollo de síntomas depresivos, otros en la depresión mayor y otros en la ideación suicida.

El incremento en la frecuencia del consumo de cannabis es predictivo de síntomas depresivos en adolescentes de ambos sexos (98,99), aunque de manera más significativa en las mujeres (97–99), las cuales muestran un mayor distrés psicológico que los hombres (93). Estos resultados coincidirían con el hecho de que ellas presentan más depresión en la población general (3,57). Por el contrario, otros trabajos indican que el consumo de cannabis es predictor de síntomas depresivos con una mayor gravedad solo en los hombres (89,90), los cuales se mantendrían a lo largo de los años (90). Esto explicaría por qué el consumo de cannabis se ha visto que incrementa en los varones la probabilidad de desarrollar episodios de depresión mayor (96); aunque, no se han llegado a encontrar diferencias de género entre el abuso de cannabis y la depresión mayor (93).

Entre los sujetos con un consumo problemático de cannabis, los hombres presentan más síntomas depresivos a edades más tempranas (19-20 años), mientras que las mujeres manifiestan una mayor sintomatología depresiva y de somatización (79,92,94,97,100) de forma más tardía (23-25 años) (83). Posiblemente estas diferencias de género en cuanto a la edad de aparición de la sintomatología depresiva puedan deberse a que los hombres se inician de manera más temprana en el consumo (72).

Asimismo, se ha descrito que las mujeres con un consumo problemático de cannabis muestran un mayor riesgo de suicidio que los hombres en la adolescencia tardía (92). Sin embargo, al incrementar la frecuencia del consumo, son los varones los que manifiestan una mayor probabilidad de ideación suicida (75,95), desapareciendo estas diferencias cuando se amplía la muestra a la población general (95). Por otro lado, aunque no se ha encontrado relación entre el riesgo de suicidio y la edad de inicio en el desarrollo del TCC en ningún sexo (92), sí se ha visto una relación entre los antecedentes suicidas y el inicio del consumo de cannabis en las mujeres (75). Esto va en consonancia con que el motivo principal de consumo que refieren las mujeres es el de “relajarse” y disminuir el estrés, empleando probablemente el cannabis como automedicación (73,83).

Finalmente, las mujeres consumidoras de cannabis con PEP o psicosis han mostrado mayor disforia y depresión que los hombres (74,82,84). Sin embargo, entre los varones psicóticos consumidores de cannabis a diario, se han encontrado dos tendencias según la edad. Mientras se observa que el incremento en la frecuencia de consumo reduce la probabilidad de intentos de suicidio en los más jóvenes, cuando se incrementa el rango de edad (35-64 años), se evidencia una relación entre el consumo a diario y una mayor cantidad de intentos de suicidio en comparación con los no consumidores (101). Este cambio en la dirección de la relación entre consumo y suicidio en los varones podría ser fruto de las diferencias entre los efectos agudos y crónicos que produce el cannabis (21).

Por último, hay pocos estudios que relacionen el consumo de cannabis con el desarrollo de sintomatología ansiosa, ya que la mayoría de los trabajos se centran en evaluar la ansiedad como factor de riesgo para su consumo, relación que se encuentra fuera de nuestro objetivo. La totalidad de los artículos revisados coinciden en que son las mujeres las que presentan mayores niveles de ansiedad y trastornos relacionados, tanto en población adolescente (83,97) y general (83,84,91,104), como en pacientes psiquiátricos (74,92,94,100); encontrando las máximas diferencias en la adolescencia tardía (83). Específicamente, se ha descrito que los hombres y mujeres con baja tolerancia al estrés son los que muestran más problemas relacionados con el consumo de cannabis, siendo concretamente las mujeres las que utilizan el consumo de la droga como afrontamiento al estrés (102), de manera similar a lo comentado previamente (73,83). Así, se ha encontrado una relación positiva entre el abuso de cannabis y el trastorno de ansiedad generalizada en mujeres de la población general; mientras que los hombres mostraban una relación negativa con el trastorno de pánico (104). Además, aquellos trabajos que evalúan dicha relación en periodo de abstinencia revelan que las mujeres manifiestan una mayor ansiedad que los hombres (75,103). Tal y como se observó con la depresión, Foster et al (92) no encontraron relación entre la edad de inicio del TCC y los problemas de ansiedad.

Son muchas las posibles causas de estas diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de sintomatología psiquiátrica. Podemos distinguir entre aquellas que se deben a aspectos sociales,

como la frecuencia o el diferente patrón de consumo entre hombres y mujeres (60,83), y las que serían de origen biológico, como las diferencias sexuales en el sistema endocannabinoide (75,91) y en el sistema del estrés, donde los cannabinoides endógenos tienen un importante papel (31).

Aunque este estudio está compuesto por una muestra importante de artículos y tiene en cuenta diferentes grupos de población, las conclusiones deberían ser contextualizadas teniendo en cuenta las limitaciones del propio trabajo. En primer lugar, una limitación inherente a cualquier revisión sistemática es el sesgo de publicación. De forma más particular, ha sido imposible tener en cuenta factores tan importantes como el tipo de consumo o la cantidad de THC que presenta el cannabis consumido. Esto, junto con la gran variedad de instrumentos de medida utilizados para evaluar la sintomatología, nos ha dificultado el establecer comparaciones.

Los resultados del presente trabajo ponen de manifiesto la existencia de diferencias de género en la sintomatología psiquiátrica asociada al consumo de cannabis. Sin embargo, su reducido número todavía y la heterogeneidad de los estudios en sus metodologías, dificultan obtener unas conclusiones claras en la dirección de tales diferencias.

Consideramos que este estudio contribuye al conocimiento y comprensión de las diferencias de género en los trastornos mentales. Para tener en cuenta la perspectiva de género no es suficiente con que en los estudios se incluyan hombres y mujeres, sino que es necesario que se analicen las diferencias de sexo/género, sus posibles causas y las implicaciones para el diagnóstico y tratamiento de dichas diferencias. Solo así se podrán entender las variaciones por sexo/género en las ratios de prevalencia, comorbilidad, severidad y cronicidad de las psicopatologías, mejorando el conocimiento sobre la salud mental de las mujeres. Futuras investigaciones sobre este campo serían necesarias para poder discernir con mayor claridad la relación causal entre el consumo de cannabis y el desarrollo de sintomatología psiquiátrica.

## 10. Conclusiones

1. Existen diferencias de género en la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de sintomatología psicótica, depresiva y ansiosa.
2. El consumo de cannabis constituye un mayor factor de riesgo para el desarrollo de síntomas psicóticos en las mujeres que en los hombres.
3. El consumo de cannabis en las mujeres disminuye la edad de inicio de la psicosis, equiparándola a la de los varones.
4. Entre los consumidores de cannabis, presentan mayor sintomatología psicótica positiva los hombres y mayor sintomatología psicótica negativa las mujeres.
5. El cannabis se relaciona con un peor pronóstico en la sintomatología psicótica en las mujeres comparado con los hombres.
6. Un consumo de cannabis frecuente supone un factor predictivo de síntomas depresivos en ambos sexos, aunque más significativamente en las mujeres.
7. El TCC se asocia con mayor sintomatología depresiva a edades más tempranas en los hombres y de forma más tardía en las mujeres.
8. Entre los varones psicóticos con consumo diario de cannabis se ha encontrado una relación negativa entre la frecuencia de consumo y los intentos de suicidio en los más jóvenes, convirtiéndose en positiva en los varones adultos.
9. Las mujeres consumidoras de cannabis presentan mayores niveles de ansiedad y trastornos relacionados en comparación con los hombres, especialmente en la adolescencia tardía.
10. No es posible con los estudios revisados establecer una relación causal entre consumo de cannabis y el desarrollo de sintomatología psiquiátrica.



## 11. Bibliografía

1. Hartung CM, Lefler EK. Sex and gender in psychopathology: DSM-5 and beyond. *Psychol Bull.* 2019;145(4):390–409.
2. Riecher-Rössler A, Butler S, Kulkarni J. Sex and gender differences in schizophrenic psychoses—a critical review. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(6):627–48.
3. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 10];4(2):146–58. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
4. Li S, Phd G, Graham BM, Li SH. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 10];4:73–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
5. McHugh RK, Votaw VR, Sugarman DE, Greenfield SF. Sex and gender differences in substance use disorders. *Clin Psychol Rev.* 2018;66:12–23.
6. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. INFORME 2020 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 2]. Available from: <https://pnsd.sanidad.gob.es/>
7. Compton MT, Broussard B, Ramsay CE, Stewart T. Pre-illness cannabis use and the early course of nonaffective psychotic disorders: Associations with premorbid functioning, the prodrome, and mode of onset of psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2011 [cited 2021 Apr 10];126(1–3):71–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.005>
8. Di Forti M, Sallis H, Allegrì F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1509–17.
9. Krebs MO, Kebir O, Jay TM. Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric disorders. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2019;23(7):1225–33.

10. Hasin D, Walsh C. Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Comorbid Psychiatric Illness: A Narrative Review. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 10];10(1):15. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10010015>
11. Torrens M. Patología dual: situación actual y retos de futuro. *Adicciones* [Internet]. 2008 [cited 2021 Apr 10];20(4):315–20. Available from: <https://doi.org/10.20882/adicciones.255>
12. Volkow ND. Addiction and Co-Occurring Mental Disorders | NIDA Archives [Internet]. [cited 2021 Apr 10]. Available from: <https://archives.drugabuse.gov/news-events/nida-notes/2007/02/addiction-co-occurring-mental-disorders>
13. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo: Mejorar el desempeño de los sistemas de salud [Internet]. 2000. 144 p. Available from: <http://www.who.int/whr/2010/es/>
14. Araos P, Vergara-moragues E, Pedraz M, Javier F, Rodríguez F. Adicción a cannabis: bases neurobiológicas y consecuencias médicas. 2014;39(2):9–30.
15. Ferland JMN, Hurd YL. Deconstructing the neurobiology of cannabis use disorder. *Nat Neurosci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 10];23(5):600–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41593-020-0611-0>
16. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report: Trends and developments [Internet]. Report. 2020. Available from: [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu)
17. Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJA, Parsons LH. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(5):293–306.
18. United Nations Office on Drugs and Crime. Drug use and health consequences [Internet]. United Nations publication. 2020. Available from: [https://wdr.unodc.org/uploads/wdr2020/documents/WDR20\\_Booklet\\_2.pdf](https://wdr.unodc.org/uploads/wdr2020/documents/WDR20_Booklet_2.pdf)
19. ESPAD Group. ESPAD Report 2019: Results from European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs [Internet]. 2019. Available from:

<https://europa.eu/!Xy37DU%0Ahttp://www.espad.org/>

20. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Encuesta sobre alcohol, drogas y otras adicciones en España [Internet]. 2020. p. 1–26. Available from: [https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES\\_2019-2020\\_resumenweb.pdf](https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2019-2020_resumenweb.pdf)
21. Cohen K, Weizman A, Weinstein A. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1139–47.
22. De Aquino JP, Sherif M, Radhakrishnan R, Cahill JD, Ranganathan M, D'Souza DC. The Psychiatric Consequences of Cannabinoids. *Clin Ther* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 10];40(9):1448–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.03.013>
23. Lu H-C, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr [cited 2021 Apr 10];79(7):516–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
24. Riquelme-Sandoval A, de Sá-Ferreira CO, Miyakoshi LM, Hedín-Pereira C. New Insights Into Peptide Cannabinoids: Structure, Biosynthesis and Signaling. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Apr 10];11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.596572>
25. Broyd SJ, Van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition - A systematic review. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 10];79(7):557–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002>
26. Robinson TE, Kolb B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology* [Internet]. 2004 [cited 2021 Apr 10];47:33–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.06.025>
27. Smith A, Kaufman F, Sandy MS, Cardenas A. Cannabis Exposure During Critical Windows of Development: Epigenetic and Molecular Pathways Implicated in Neuropsychiatric Disease. *Curr Environ Heal Reports* [Internet].

- 2020 [cited 2021 Apr 10];7(3):325–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40572-020-00275-4>
28. Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov M V., Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M. Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *J Neurosci* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 10];39(42):8250–8. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1165-19.2019>
  29. Zehra A, Burns J, Liu CK, Manza P, Wiers CE, Volkow ND, et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 10];13:438–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11481-018-9782-9>
  30. Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzalez R. Effects of cannabis on neurocognitive functioning: Recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev*. 2013;23(2):117–37.
  31. Kroon E, Kuhns L, Hoch E, Cousijn J. Heavy cannabis use, dependence and the brain: a clinical perspective. *Addiction*. 2020 Mar 4;115(3):559–72.
  32. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 10];378(20):1888–97. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1714631>
  33. Schoevers J, Leweke JE, Leweke FM. Cannabidiol as a treatment option for schizophrenia: Recent evidence and current studies. *Curr Opin Psychiatry*. 2020;33(3):185–91.
  34. Blest-Hopley G, Colizzi M, Giampietro V, Bhattacharyya S. Is the Adolescent Brain at Greater Vulnerability to the Effects of Cannabis? A Narrative Review of the Evidence. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 10];11(August). Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00859>
  35. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):760–73.
  36. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios

- diagnósticos del DSM 5. 5a ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2014. 267–272 p.
37. Fonseca-Pedrero E, Lucas-Molina B, Pérez-Albéniz A, Inchausti F, Ortuño-Sierra J. Adolescents From the General Population. *Adicciones*. 2020;32:41–51.
  38. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007;370(9584):319–28.
  39. Zammit S, Moore THM, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: Systematic review. *Br J Psychiatry*. 2008;193(5):357–63.
  40. Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S. The association between cannabis use and mood disorders: A longitudinal study. *J Affect Disord*. 2015;172:211–8.
  41. Blanco C, Hasin DS, Wall MM, Flórez-Salamanca L, Hoertel N, Wang S, et al. Cannabis use and risk of psychiatric disorders: Prospective evidence from a US national longitudinal study. *J Am Med Assoc*. 2016;317(10):1070–1.
  42. Lowe DJ, Sasiadek JD, Coles AS, George TP. Cannabis and Mental Illness: A Review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;176(12):107–20.
  43. Hanna RC, Perez JM, Ghose S. Cannabis and development of dual diagnoses: A literature review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017 Jul 4;43(4):442–55.
  44. Fantuzzi C, Mezzina R. Dual diagnosis: A systematic review of the organization of community health services. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66(3):300–10.
  45. Chan YF, Dennis ML, Funk RR. Prevalence and comorbidity of major internalizing and externalizing problems among adolescents and adults presenting to substance abuse treatment. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Apr 10];34(1):14–24. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17574804/>

46. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C, et al. Madrid study on the prevalence and characteristics of outpatients with dual pathology in community mental health and substance misuse services. *Adicciones*. 2013;25(2):118–27.
47. Szerman N, Martinez-Raga J. Dual disorders: two different mental disorders? *Adv Dual Diagn*. 2015 [cited 2021 Apr 10];8(2). Available from: [https://www.researchgate.net/publication/274374931\\_Dual\\_disorders\\_two\\_different\\_mental\\_disorders](https://www.researchgate.net/publication/274374931_Dual_disorders_two_different_mental_disorders)
48. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6:427–36.
49. Hamilton I, Monaghan M. Cannabis and Psychosis: Are We any Closer to Understanding the Relationship? *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Apr 10];21(7). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1044-x>
50. Reid S, Bhattacharyya S. Antipsychotic treatment failure in patients with psychosis and co-morbid cannabis use: A systematic review. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 10];280(August):112523. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112523>
51. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(4):426–34.
52. Satre DD, Baborik A, Zaman T, Ramo D. Psychiatric disorders and comorbid cannabis use: How common is it and what is the clinical impact? *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 10];79(5):79–81. Available from: <https://doi.org/10.4088/JCP.18ac12267>

53. Casajuana Kögel C, López-pelayo H, Oliveras C, Colom J, Gual A, Balcells-oliveró MM. Consumption and Problematic Use. *Adicciones*. 2021;33(1):31–42.
54. Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: It is not only addiction. *Addict Biol*. 2008;13(2):264–75.
55. Arenas MC, Puigcerver A. Diferencias entre hombres y mujeres en los trastornos de ansiedad : una aproximación psicobiológica. 2009;3:20–9.
56. Songtachalert T, Roomruangwong C, Carvalho AF, Bourin M, Maes M. Anxiety Disorders: Sex Differences in Serotonin and Tryptophan Metabolism. *Curr Top Med Chem* [Internet]. 2018 Nov 15 [cited 2021 Apr 10];18(19):1704–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30430940/>
57. Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM. Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 10];176(2019):86–102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.01.006>
58. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):417–28.
59. Zhu H, Wu LT. Sex Differences in Cannabis Use Disorder Diagnosis Involved Hospitalizations in the United States. *J Addict Med*. 2017;11(5):357–67.
60. Teixidó-Compañó E, Espelt A, Sordo L, Bravo MJ, Sarasa-Renedo A, Indave BI, et al. Differences between men and women in substance use: the role of educational level and employment status. *Gac Sanit* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 10];32(1):41–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.12.017>
61. Becker JB, Chartoff E. Sex differences in neural mechanisms mediating reward and addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(1):166–83.
62. Ait-Daoud N, Blevins D, Khanna S, Sharma S, Holstege CP, Amin P. Women and Addiction: An Update. *Med Clin North Am*. 2019;103(2019):699–711.



63. Kerridge BT, Pickering R, Chou P, Saha TD, Hasin DS. DSM-5 cannabis use disorder in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III: Gender-specific profiles. *Addict Behav.* 2018;76(April 2017):52–60.
64. Mendrek A, Fattore L. Sex differences in drug-induced psychosis. *Curr Opin Behav Sci.* 2017 Feb 1;13(13):152–7.
65. Riley AL, Hempel BJ, Clasen MM. Sex as a biological variable: Drug use and abuse. *Physiol Behav.* 2018;187(October 2017):79–96.
66. Riecher-Rössler A. Sex and gender differences in mental disorders. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Apr 10];4(1):8–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366>
67. Hall W, Lynskey M. Assessing the public health impacts of legalizing recreational cannabis use: the US experience. *World Psychiatry.* 2020;19(2):179–86.
68. Cerdá M, Wall M, Feng T, Keyes KM, Sarvet A, Schulenberg J, et al. Association of state recreational marijuana laws with adolescent marijuana use. *JAMA Pediatr.* 2017;171(2):142–9.
69. Cajal B, Jiménez R, Gervilla E, Montaña JJ. Doing a Systematic Review in Health Sciences. *Clínica y Salud.* 2020;31(2):77–83.
70. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2021 Apr 10];339:b2700. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
71. Allegri F, Belvederi Murri M, Paparelli A, Marcacci T, Braca M, Menchetti M, et al. Current cannabis use and age of psychosis onset: A gender-mediated relationship? Results from an 8-year FEP incidence study in Bologna. *Psychiatry Res* [Internet]. 2013 Nov 30 [cited 2021 Apr 10];210(1):368–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.06.010>



72. Arranz B, Safont G, Corripio I, Ramirez N, Dueñas RM, Perez V, et al. Substance use in patients with first-episode psychosis: Is gender relevant? *J Dual Diagn.* 2015;11(3–4):153–60.
73. Arranz S, Mané A, Bergé D, Monserrat C, cabezas A, Vilella E, et al. The impact of sex and cannabis on clinical features in first-admitted patients with psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 10];36:235–43. Available from: [www.elsevier.com/locate/euroneuro](http://www.elsevier.com/locate/euroneuro)
74. Bachetti MC, Lanzi R, Menculini G, Scopetta F, Tortorella A, Moretti P. Cannabinoid-induced psychosis: A cross-sectional gender study. *Psychiatr Danub.* 2020;32:200–6.
75. Calakos KC, Bhatt S, Foster DW, Cosgrove KP. Mechanisms Underlying Sex Differences in Cannabis Use. *Curr Addict Reports.* 2017;4:439–53.
76. Crocker CE, Tibbo PG. The interaction of gender and cannabis in early phase psychosis. *Schizophr Res.* 2018 Apr 1;194:18–25.
77. Dekker N, Meijer J, Koeter M, Van Den Brink W, Van Beveren N, Kahn RS, et al. Age at onset of non-affective psychosis in relation to cannabis use, other drug use and gender. *Psychol Med.* 2012;42:1903–11.
78. Donoghue K, Doody GA, Murray RM, Jones PB, Morgan C, Dazzan P, et al. Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: Data from the ÆSOP study. *Psychiatry Res.* 2014 Mar 30;215(3):528–32.
79. Fernández-Artamendi S, Martínez-Loredo V, López-Núñez C. Sex differences in comorbidity between substance use and mental health in adolescents: Two sides of the same coin. *Psicothema.* 2021;33(1):36–43.
80. González-Rodríguez A, Studerus E, Spitz A, Bugra H, Aston J, Borgwardt S, et al. Gender differences in the psychopathology of emerging psychosis. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2014;51(2):85–93.
81. Hamilton I, Galdas P, Essex H. Cannabis psychosis, gender matters. *Adv Dual Diagn.* 2015 Mar 30;8(3):153–62.

82. Lange EH, Nesvåg R, Ringen PA, Hartberg CB, Haukvik UK, Andreassen OA, et al. One year follow-up of alcohol and illicit substance use in first-episode psychosis: Does gender matter? *Compr Psychiatry*. 2014;55(2):274–82.
83. Leadbeater BJ, Ames ME, Linden-Carmichael AN. Age-varying effects of cannabis use frequency and disorder on symptoms of psychosis, depression and anxiety in adolescents and adults. *Addiction*. 2018;114:278–93.
84. Menghini-Müller S, Studerus E, Ittig S, Heitz U, Egloff L, Andreou C, et al. Gender differences of patients at-risk for psychosis regarding symptomatology, drug use, comorbidity and functioning – Results from the EU-GEI study. *Eur Psychiatry*. 2019 Jun 1;59:52–9.
85. Nia AB, Mann CL, Spriggs S, Defrancisco DR, Carbonaro S, Parvez L, et al. The Relevance of Sex in the Association of Synthetic Cannabinoid Use With Psychosis and Agitation in an Inpatient Population. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 10];80(4): 18m12539. Available from: <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12539>
86. Núñez C, Ochoa S, Huerta-Ramos E, Baños I, Barajas A, Dolz M, et al. Differential effects of sex on substance use between first episode psychosis patients and healthy people. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Apr 10];69:169–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.05.017>
87. Setién-Suero E, Neergaard K, Ramírez-Bonilla M, Correa-Ghisays P, Fañaná L, Crespo-Facorro B, et al. Cannabis use in male and female first episode of non-affective psychosis patients: Long-term clinical, neuropsychological and functional differences. *PLoS One* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 10];12(8):e0183613. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183613>
88. Verdoux H, Sorbara F, Gindre C, Swendsen JD, Os JV. Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophr Res*. 2002;59:77–84.
89. Assari S, Mistry R, Caldwell CH, Zimmerman MA. Marijuana use and

- depressive symptoms; Gender differences in African American adolescents. *Front Psychol* [Internet]. 2018 Nov 16 [cited 2021 Apr 10];9(NOV). Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02135>
90. Crane NA, Langenecker SA, Mermelstein RJ. Gender differences in the associations among marijuana use, cigarette use, and symptoms of depression during adolescence and young adulthood. *Addict Behav*. 2015 Oct 1;49:33–9.
  91. Fattore L, Fratta W. How important are sex differences in cannabinoid action? *Br J Pharmacol*. 2010;160:544–8.
  92. Foster KT, Li N, McClure EA, Sonne SC, Gray KM. Gender Differences in Internalizing Symptoms and Suicide Risk Among Men and Women Seeking Treatment for Cannabis Use Disorder from Late Adolescence to Middle Adulthood. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Apr 10];66:16–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2016.01.012>
  93. Halladay JE, Boyle MH, Munn C, Jack SM, Georgiades K. Sex Differences in the Association Between Cannabis Use and Suicidal Ideation and Attempts, Depression, and Psychological Distress Among Canadians. *Can J Psychiatry*. 2019;64(5):345–50.
  94. Khan SS, Secades-Villa R, Okuda M, Wang S, Pérez- Fuentes G, Kerridgec BT, et al. Gender differences in cannabis use disorders: Results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Jun 1;130(0):101–8.
  95. Naji L, Rosic T, Dennis B, Bhatt M, Sanger N, Hudson J, et al. The association between cannabis use and suicidal behavior in patients with psychiatric disorders: an analysis of sex differences. *Biol Sex Differ*. 2018;9(22):1–8.
  96. Park JY, Wu LT. Differences in behavioral health disorders and unmet treatment needs between medical marijuana users and recreational marijuana users: Results from a national adult sample. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Apr 10];180:311–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.028>

97. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*. 2002;325(7374):1195–8.
98. Poulin C, Hand D, Boudreau B, Santor D. Gender differences in the association between substance use and elevated depressive symptoms in a general adolescent population. *Addiction*. 2005;100:525–35.
99. Schuler MS, Vasilenko SA, Lanza ST. Age-varying associations between substance use behaviors and depressive symptoms during adolescence and young adulthood. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 10];157:75–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.10.005>
100. Sherman BJ, Mcrae-Clark AL, Baker NL, Sonne SC, Killeen TK, Cloud KW, et al. Gender differences among treatment-seeking adults with cannabis use disorder: Clinical profiles of women and men enrolled in the Achieving Cannabis Cessation-Evaluating N-acetylcysteine Treatment (ACCENT) study HHS Public Access. *Am J Addict*. 2017;26(2):136–44.
101. Waterreus A, Di Prinzio & P, Badcock JC, Martin-Iverson & M, Jablensky & A, Morgan VA. Is cannabis a risk factor for suicide attempts in men and women with psychotic illness? *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235:2275–85.
102. Bujarski SJ, Norberg MM, Copeland J. The association between distress tolerance and cannabis use-related problems: The mediating and moderating roles of coping motives and gender | Elsevier Enhanced Reader. *Addict Behav*. 2012;37:1181–4.
103. Cuttler C, Mischley LK, Sexton M. Sex Differences in Cannabis Use and Effects: A Cross-Sectional Survey of Cannabis Users. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016 Jan 1;1(1):166–75.
104. Goldstein RB, Dawson DA, Patricia Chou S, Grant BF. Sex differences in prevalence and comorbidity of alcohol and drug use disorders: Results from wave 2 of the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Stud Alcohol Drugs*. 2012;73(6):938–50.

## 12. Anexos

### ANEXO 1: Criterios diagnósticos

#### Trastorno por consumo de cannabis según DSM-5 (36)

Un modelo problemático de consumo de cannabis que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

1. Se consume cannabis con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de cannabis.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir cannabis, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir cannabis.
5. Consumo recurrente de cannabis que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de cannabis a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del mismo.
7. El consumo de cannabis provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de cannabis en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de cannabis a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por el mismo.
10. Tolerancia, definida por alguno de los signos siguientes:
  - a. Una necesidad de cantidades cada vez mayores de cannabis para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
  - b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de cannabis.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los signos siguientes:
  - a. Presencia del síndrome de abstinencia característico del cannabis (véanse los Criterios A y B del conjunto de criterios de abstinencia de cannabis, pág. 271).
  - b. Se consume cannabis (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de la abstinencia



# Diferencias de género en el desarrollo de sintomatología psicótica, depresiva y ansiosa asociada al consumo de cannabis

/ Laura Prieto Arenas  
/ Ignacio Díaz Fernández-Alonso

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.  
Universidad Católica de Valencia.

## Introducción

El cannabis es la droga ilegal más consumida en los últimos años. Aunque la mujer no alcanza al hombre en el consumo del cannabis, se está equiparando cada vez más. Recientemente, muchos estudios científicos están relacionando el consumo de cannabis con el desarrollo de patología psiquiátrica, principalmente sintomatología psicótica, depresiva y ansiosa. Hombres y mujeres difieren en la prevalencia y manifestación de muchos trastornos psiquiátricos; mientras que los hombres presentan una mayor prevalencia de psicosis, las mujeres manifiestan en mayor medida trastornos depresivos y ansiosos. Pese a este hecho, muchas de las investigaciones actuales aún no han incorporado la perspectiva de género.

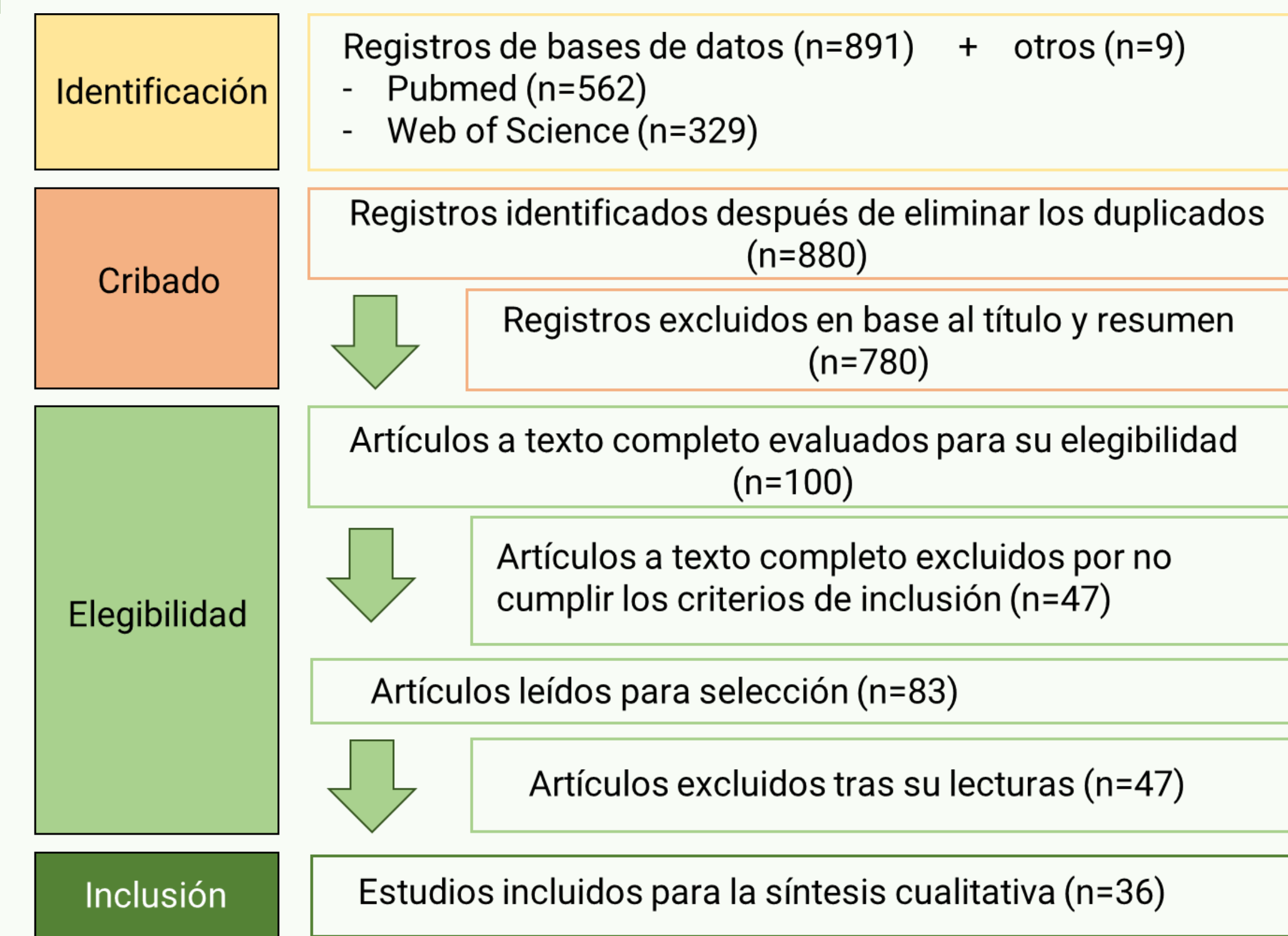
## Hipótesis

La existencia de diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y la sintomatología psicótica, depresiva y ansiosa; manifestándose en mayor medida síntomas psicóticos en varones y síntomas depresivos y ansiosos en mujeres.

## Objetivo

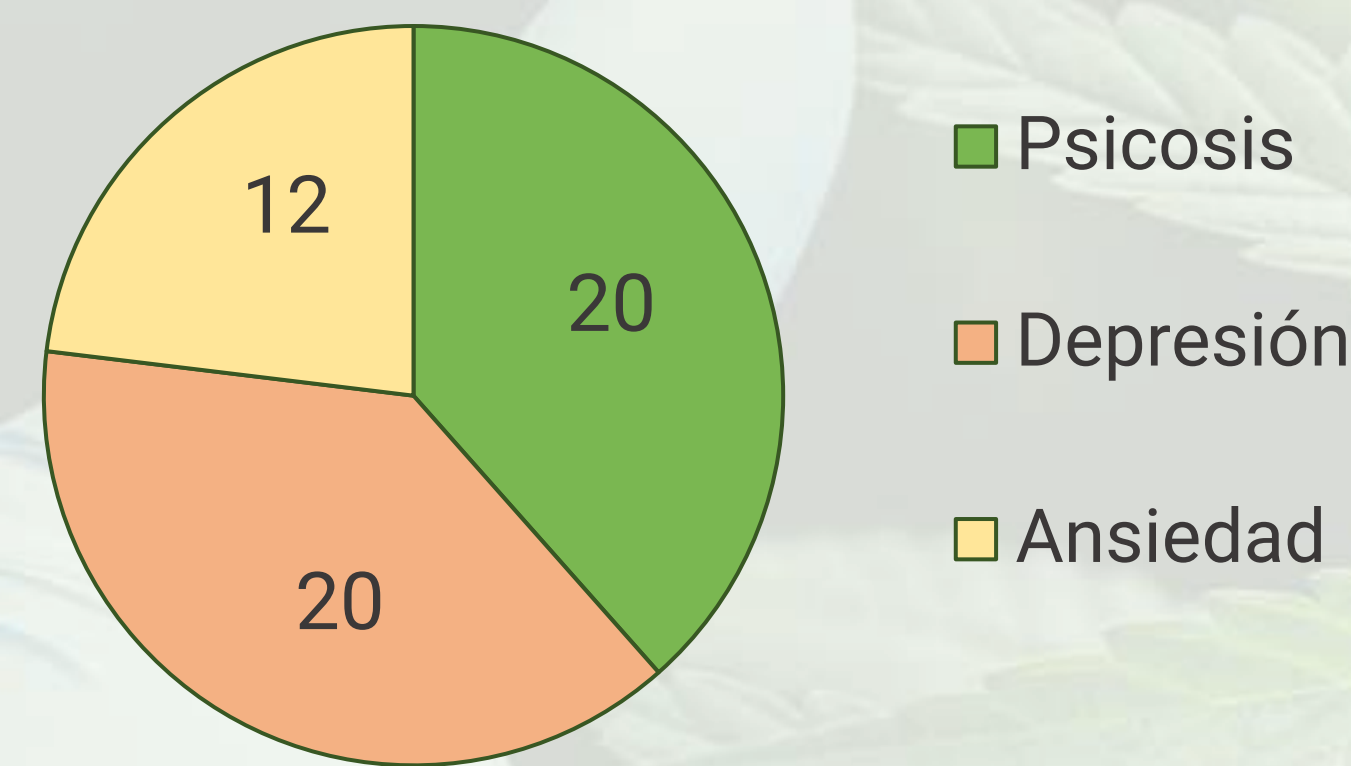
Evidenciar la existencia de diferencias de género en el desarrollo de síntomas psicóticos, depresivos y ansiosos asociados con el consumo de cannabis mediante la realización de una revisión bibliográfica sistemática.

## Material y Métodos

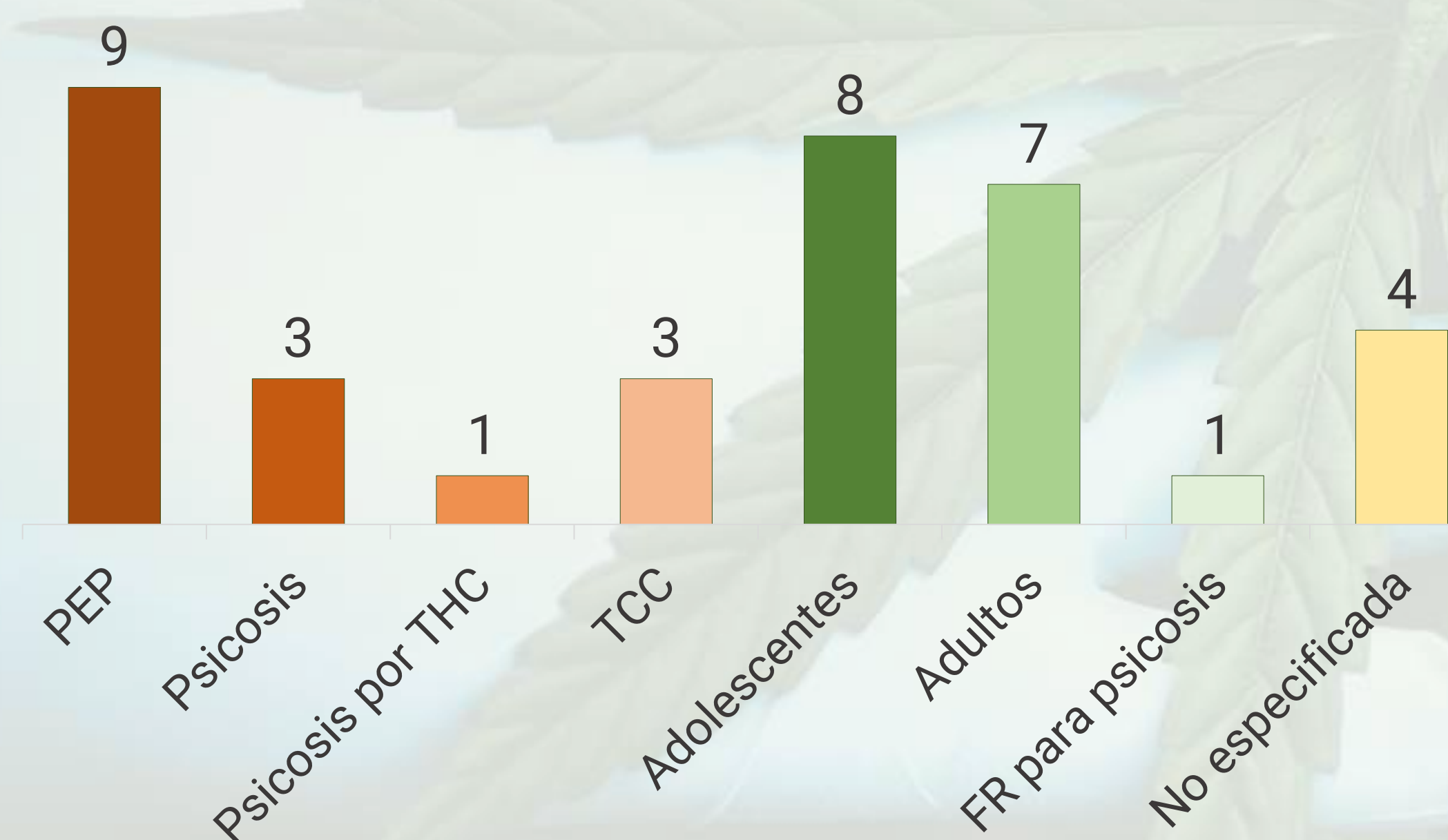


## Resultados

Número de trabajos sobre diferencias de género en la relación entre consumo de cannabis y sintomatología psiquiátrica



Número de trabajos en cada grupo de población según perfil de la muestra



## Conclusiones

¿Existen diferencias de género en la asociación entre el consumo de cannabis y...?

### Síntomas psicóticos:

- ✓ El consumo de cannabis constituye un mayor factor de riesgo para el desarrollo de síntomas psicóticos en las mujeres que en los hombres.
- ✓ El consumo de cannabis en las mujeres disminuye la edad de inicio de la psicosis, equiparándola a la de los varones.

### Síntomas depresivos:

- ✓ Un consumo de cannabis frecuente supone un factor predictivo de síntomas depresivos en ambos sexos, aunque más significativamente en las mujeres.
- ✓ El TCC se asocia con mayor sintomatología depresiva a edades más tempranas en los hombres y de forma más tardía en las mujeres.

### Síntomas ansiosos:

- ✓ Las mujeres consumidoras de cannabis presentan mayores niveles de ansiedad y trastornos relacionados en comparación con los hombres, especialmente en la adolescencia tardía.